1705-3-992

ACTION DE L'ARSENIC
SUR LE SANG
SUR LES ORGANES HÉMATOPOIÈTIQUES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUÉNU
Pharmacologie et matière médicale	G. POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Gilbert BALLET
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY HAYEM DIEULAFOY
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies syphilitiques	GAUCHER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU SEGOND BERGER RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
AUVRAY	COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
BALTHAZARD	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BRANCA	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BEZANÇON	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BRINDEAU	DUVAL	LENORMANT	PROUST
BROCA André	GOSSET	LŒPER	RENON
BRUMPT	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
CARNOT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des trav. anat.
CASTAIGNE	JEANSELME	MARION	SICARD
CLAUDE	JOUSSET	MORESTIN	ZIMMERN
	LABBÉ	MULON	

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1908 N°

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE COMPARÉE ET EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ACTION DE L'ARSENIC SUR LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOÏÈTIQUES

ETUDE EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Janvier 1908 à 1 heure

PAR

LOUIS BLOCH

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Président	M. ROGER, *professeur.*
Juges.	MM. BRISSAUD, *professeur.*
	SICARD, *agrégé.*
	André JOUSSET, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1908

36702

A MONSIEUR AUG. VOIGT

en témoignage de profonde affection.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur BÉCLÈRE
Monsieur le Professeur agrégé WALTHER
Monsieur le Docteur CLAISSE
Monsieur le Docteur AVIRAGNET
Monsieur le Professeur HAYEM
Monsieur le Professeur agrégé MENETRIER
Monsieur le Docteur BROCQ

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

Monsieur le Docteur PETTIT
Monsieur le Docteur JOSUÉ

A mon Ami Monsieur le Docteur AUBERTIN

INTRODUCTION

Parmi les médicaments les plus couramment employés pour combattre les états anémiques, abstraction faite des récents succès obtenus à l'aide de l'opothérapie médullaire, deux corps occupent le premier rang: le fer et l'arsenic. L'esprit s'habitue à les cataloguer l'un à côté de l'autre dans la nomenclature thérapeutique et l'on serait tenté d'établir entre eux, au point de vue de leur action sur l'organisme, une certaine analogie.

Cependant, à regarder les choses de plus près, le rôle biologique du fer et celui de l'arsenic diffèrent du tout au tout.

Le traitement des anémies par les sels de fer se fonde sur une donnée physiologique précise, acquise depuis longtemps, admise de tous : le fer fait partie intégrante de la molécule hémoglobine ; véritable aliment du sang, il est aussi indispensable à la constitution de l'hématie que peuvent l'être, par exemple, les sels de calcium à celle du tissu osseux.

Voici l'arsenic au contraire. Il existe dans l'organisme, ainsi que l'a démontré Gautier, mais en proportions extrêmement minimes. Sa toxicité est considérable ; elle s'exerce brutalement, si on applique certains de ses composés directement sur les tissus, et y produit des lésions de nécrose qui permettent de le ranger parmi les corps caustiques. Enfin il ne fait pas partie intégrante de l'hématie.

Si maintenant nous examinons les données fournies par l'observation clinique, nous voyons que les anémies améliorées par le fer ne sont peut-être pas les mêmes que les anémies améliorées par l'arsenic.

Il semble bien en effet qu'il existe une catégorie d'états anémi-

ques par insuffisance ferrique, états dont le plus fréquemment observé est la chlorose, mais parmi lesquels doivent probablement être rangées certaines anémies *oligosidérémiques* dont Bunge a élucidé l'origine, et qui ont été étudiées récemment par Rist et Guillemot. Dans ces cas, le fer est efficace soit qu'on l'administre sous forme minérale, soit qu'il soit fourni à l'état de combinaison organique (hématogène), tel qu'on le trouve, par exemple, dans les végétaux et dans le jaune d'œuf. Cet hématogène constituerait pour Bunge et ses élèves la seule combinaison assimilable du fer. Ajoutons que l'insuffisance du traitement arsenical dans la chlorose est affirmée par Hayem, au moins pour ce qui est de la chlorose des jeunes filles.

En revanche il existe d'autres états anémiques où l'arsenic est souvent prescrit avec succès, tandis que les préparations martiales se montrent inefficaces.

Telles sont les chloro-anémies symptomatiques des infections chroniques, tuberculose et syphilis. A vrai dire il est difficile d'affirmer qu'il s'agisse dans ces cas d'une action directe de l'arsenic sur l'état du sang. Il semble plus probable qu'il modifie l'évolution de l'infection causale. L'utilité des préparations arsenicales dans le traitement de la tuberculose chronique est connue depuis longtemps, et, pour ce qui est de la syphilis, bien avant l'essai de l'atoxyl, les spécialistes connaissaient tous les avantage que retirent certains malades des cures hydro-minérales arséniées, tant au point de vue de l'amélioration de l'état général que pour obtenir la guérison d'accidents rebelles.

Mais telle est aussi l'anémie dite pernicieuse. Sur la nature de cette affection nous en sommes réduits aux hypothèses, et il semble même que les recherches récentes aient encore reculé la solution du problème en montrant dans les altérations des éléments du sang, non la lésion primitive, essentielle, mais de banales lésions de réaction contre une cause déglobulisante encore inconnue (1).

1. Aubertin. Les réactions sanguines dans les anémies graves. *Th. Paris*, 1905.

Quoi qu'il en soit, l'arsenic a donné des succès thérapeutiques dans l'anémie pernicieuse protopathique ; on peut même dire qu'avant les essais récents d'opothérapie, il était à peu près le seul médicament à en avoir donné. Les observations abondent à ce sujet. C'est ainsi que Padley (1), Warfwinge (2) ont à leur actif des succès remarquablement brillants. Hayem (3), sans se montrer aussi affirmatif, prescrit l'arsenic dans les cas graves d'anémie cryptogénétique.

D'autre part, il semble bien que la médication arsenicale ait donné quelques succès dans le traitement des processus leucémiques. Certes l'amélioration qu'elle apporte n'est ni si constante, ni si marquée que celle que donne la radiothérapie. Il n'en est pas moins vrai que l'administration de l'arsenic constituait avant l'avènement des rayons X à peu près le seul traitement de la leucémie, et que, dans un certain nombre de cas, on a vu se produire sous son influence, non seulement un relèvement du taux globulaire, mais une diminution de la leucocytose. Le fait est intéressant, et à première vue paradoxal, que le même médicament puisse agir utilement dans un processus de perte cellulaire (anémies) et dans un processus d'hyperplasie (leucémies).

Si l'on examine de près les observations fournies par les différents auteurs au sujet de l'action, chez l'homme, de l'arsenic sur le sang, on se trouve en présence de données singulièrement contradictoires.

Cutler et Bradford (4) ont observé, chez l'homme sain, par l'usage de la liqueur de Fowler, une légère augmentation du nombre des hématies et des leucocytes.

Delpeuch (5), expérimentant sur lui-même, constata, par l'emploi quotidien de doses d'acide arsénieux supérieures à 0 gr. 015,

1. Padley. *Treatment of pernicious anæmia*. Lancet, 10-15 nov. 1883.

2. Warfwinge. *Traitement de l'anémie pernicieuse par l'arsenic*. Congrès de médecine. Rome, 1894.

3. Hayem. *Leçons de thérapeutique*, 2e série, p. 307.

4. Cutler and Bradford. Changes of the globular richness of human blood. *J. Physiol. London*, 1879, p. 427.

5. Delpeuch. *Th. de Paris*, 1879.

une diminution du nombre des hématies, avec augmentation de la valeur globulaire, la teneur du sang en hémoglobine demeurant à peu près constante ; le nombre des leucocytes n'était pas modifié. Les doses plus faibles n'auraient pas donné d'effet appréciable.

Stierlin (1) assure que chez l'enfant, les doses répétées produisent une diminution du nombre des globules rouges, précédée parfois d'une légère hausse au début du traitement.

Plus récemment, Biernacki (2) n'a obtenu par les faibles doses d'arsenic chez les sujets sains qu'un abaissement du taux globulaire. Bien que, empiriquement, l'efficacité du traitement arsenical paraisse hors de doute dans l'anémie pernicieuse, il ne pense pas qu'on puisse en attendre grand'chose dans les autres états anémiques.

Ce n'est qu'assez récemment que les auteurs se sont préoccupés de chercher à déterminer expérimentalement le mode d'action de l'arsenic sur l'évolution des éléments figurés du sang. Les premières recherches ont eu trait principalement à l'action chimique exercée par ce corps sur le globule rouge, à sa fixation, aux transformations chimiques (oxydation et réduction, que les composés arsenicaux peuvent subir dans le sang (Binz et Schultz, Dogiel).

Silbermann (3), opérant sur le lapin et sur la grenouille, conclut à un abaissement du nombre des globules rouges, sous l'influence des préparations arsénicales.

Stierlin, dans la partie expérimentale de son travail, arrive à des résultats analogues.

Le travail le plus important paru sur la question est celui de

1. Stierlin. Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen bei Kindern. *Deutsch. Arch. f. Klin. Méd.*, 1889, XIV, 75 ; p 266.

2. Biernacki. Ueber die angebliche blutbildende Wirkung des Arseniks. *Wien. Méd. Woch.*, 1904, LIV, nos 25, 26, 27.

3. Silbermann. Ueber intravitale Blutgerinnerungen, herbeigeführt dursch toxische Mengen gewisser Arzneikörper und anderer Substanzen. *Deutsch. Méd. Woch.*, 1888.

Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnerungen nach acuter Intoxication durch chlorsaure Salze, Arsen, Phosphor, etc. *Virch. Arch.* CXVII.

Bettmann (1), étude extrêmement complète, fondée sur les données d'un très grand nombre d'expériences. Cet auteur, dont les recherches ont porté sur les modifications de la formule hématologique et sur les lésions de la moelle, a nettement montré les phénomènes de destruction globulaire, et le processus de réaction myéloïde que provoque l'arsenic. Il s'est adressé presque exclusivement au procédé des doses fractionnées. La lecture de ses tableaux est malheureusement rendue assez difficile par la classification qu'il adopte pour les éléments blancs. Il a laissé de côté l'étude de la rate et des ganglions.

Les caractères histologiques de la moelle osseuse d'animaux soumis à des doses répétées d'arsénite de soude ont été étudiés plus récemment par Ralph Stockmann et W Greig (2).

Enfin Besredka (3) cherchant à élucider la question de l'immunité contre les poisons a étudié avec précision l'action de l'intoxication arsenicale aiguë sur les leucocytes.

Telles sont en résumé les données que nous possédons jusqu'à présent sur l'action hématologique de l'arsenic. Le seul fait qui s'en dégage nettement est que c'est un poison déglobulisant. Et pourtant, son efficacité dans nombre d'états anémiques ne peut guère faire de doute. Y a-t-il incompatibilité entre ces deux faits, et le désaccord paradoxal entre l'action physiologique destructrice de l'arsenic et ses effets thérapeutiques réparateurs peut-il être expliqué ? C'est ce que nous nous efforcerons de déterminer en reprenant expérimentalement l'étude de la question.

1. Bettmann. Ueber den Einfluss des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. *Beitr. zur. path. Anat. und allg. Path.*, 1898, XXIII, p. 377 et 443.

2. R. Stockmann and W. Greig. The action of arsenic on the bone-marrow und blood. *J. of. Physiol. London*, 1898-99, XXIII.

3. Besredka. Immunité vis-à-vis de l'arsenic. *Ann. Inst Pasteur*. 1899, XIII, p. 49, 209, 465.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Méthode d'expérimentation.

L'étude expérimentale de l'action de l'arsenic sur le sang et sur les organes hématopoïétiques doit comprendre plusieurs séries d'expériences.

On peut donner une dose mortelle, qui porte à leur maximum les lésions dégénératives et ne laisse pas à l'animal le temps d'opposer à l'intoxication une réaction réparatrice suffisante pour en contrebalancer les effets.

On peut administrer en une fois une dose relativement considérable, mais non mortelle. Ce procédé nous a semblé extrêmement utile, en ce qu'il permet de suivre, dans toute leur pureté, les phénomènes dus à l'action du poison, et secondairement, les signes qui traduisent la réaction de l'organisme.

Enfin la méthode des petites doses répétées (intoxication subaiguë ou chronique), méthode qui se rapproche plus ou moins des conditions de la thérapeutique usuelle, permet, par sa lenteur même, de modifier plus profondément l'évolution des éléments du sang, elle décèle, dans le sein des organes hématopoïétiques, les témoins des deux processus destructeur et réparateur, qui dans ce cas évoluent simultanément. Elle permet peut-être enfin de mettre en évidence des phénomènes en rapport avec une immunisation possible contre le poison.

D'une manière générale, les modifications que l'on observe en mettent un poison au contact d'un tissu — en l'espèce l'appareil

hémolymphatique — sont de deux ordres, dégénératives, et réactionnelles.

1° **Lésions dégénératives.** — Elles sont causées directement par l'action du poison sur les éléments. Dans le sang, elles se traduisent surtout *numériquement*, par la diminution du nombre des cellules atteintes. Les altérations cytologiques sont en somme assez rarement perçues dans le sang circulant, car l'organisme, dans la mesure où l'intensité de l'intoxication lui en laisse le temps et le pouvoir, s'efforce de retirer au plus vite de la circulation les éléments hors d'usage. En revanche, nous trouverons avec la plus grande facilité les cellules altérées à l'intérieur des différents organes hématopoïétiques.

2° **Lésions réactionnelles.** — Elles se rattachent à trois processus distincts.

a) *Activité macrophagique.* — Ce phénomène, qui n'est perceptible que dans le sein des organes hématopoïétiques, et principalement dans la rate et les ganglions, témoigne du procédé qu'emploie l'organisme pour déblayer les éléments altérés qui encombraient inutilement le torrent circulatoire, et ceux qui avaient été atteints à l'intérieur même de ces organes.

b) *Rénovation cellulaire.* — Elle est perceptible dans le sang, parfois (cas aigus) par des modifications numériques, toujours par la présence d'éléments à caractères *jeunes*. Dans les organes hématopoïétiques, elle se traduit par la pullulation des différents types cellulaires.

c) *Immunisation contre l'intoxication.* — Ce processus est, en ce qui regarde les intoxications beaucoup moins bien établi, dans sa nature et dans son mécanisme, que l'immunité anti-infectieuse. Il y a lieu cependant de se demander si l'on ne doit pas y rattacher certaines modifications du taux leucocytaire dans le sang circulant, et certaines réactions des organes hématopoïétiques.

I. — Intoxication aiguë mortelle.

On la réalise à peu près sûrement, chez le lapin, en injectant une dose d'arsénite de potasse égale ou supérieure à 0 gr. 02 par

kilogr. d'animal. Le lapin est pris de diarrhée profuse, il présente de la somnolence, puis de l'algidité, parfois de la parésie du train de derrière, et meurt en moins de 24 heures.

1°) Action sur le sang

Dans les cas d'intoxication massive, les résultats des numérations peuvent être troublés par l'intensité des phénomènes généraux. C'est ainsi que nous avons vu fréquemment la diarrhée intense s'accompagner d'un certain degré de polyglobulie, qu'il s'agisse là d'une véritable concentration sanguine, ou de phénomènes vaso-moteurs. Cependant, d'une manière générale, la formule hématologique évolue comme il suit.

Globules rouges. — L'administration d'une dose massive d'arsenic amène une déglobulisation rapide et progressive.

La baisse globulaire débute peu de temps après l'injection (1 heure dans l'exp. 2), et elle s'accentue progressivement jusqu'à la mort. Mais l'intoxication arsenicale aigue évolue trop rapidement pour permettre à l'anémie de devenir extrêmement intense, quelle que soit l'intensité de la destruction globulaire, et jamais nous n'avons vu dans ces cas la baisse dépasser un million ou un million 1/2.

Notons que, au cours de la déglobulisation progressive qui suit l'administration d'une dose massive d'arsenic, nous n'avons pas observé de modifications appréciables de la forme, de la taille, ou des affinités colorantes, des hématies en circulation. Nous n'avons pas non plus rencontré de globules rouges à noyau.

Globules blancs. — L'absorption d'une dose mortelle d'arsenic est suivie chez le lapin d'une diminution progressive du nombre des leucocytes, diminution portant surtout sur les polynucléaires (Besredka) (1).

C'est ainsi, par exemple, que nous avons vu (exp. 6) chez un lapin de 2.860 gr. qui avait reçu 0 gr. 06 d'arsenic, le chiffre des leucocytes tomber en 8 heures de 7.400 à 4.800. A des degrés

1. Besredka. *Loc. cit.*

variables, ce phénomène nous a semblé être la règle dans l'intoxication aiguë mortelle.

Nous n'avons jamais vu les polynucléaires tomber aussi bas que Besredka l'a observé dans quelques cas (5 p. 0/0), mais leur diminution progressive nous a paru constante (67 p. 0/0 à 46 0/0, 46 p. 0/0 à 37 p. 0/0).

Enfin, au cours de l'intoxication mortelle, on observe dans le sang circulant quelques éléments blancs en histolyse ; il s'agit le plus souvent de polynucléaires, bien que nous ayons vu quelques mononucléaires présenter des lésions analogues. Ces lésions portent sur le noyau, qui apparaît comme gonflé et prend le bleu d'une manière beaucoup moins énergique que chez les éléments sains, et sur le protoplasma qui présente des vacuoles plus ou moins nombreuses, et dans lequel les granulations sont clairsemées, ou disparaissent complètement. Parfois il est impossible de se prononcer avec certitude sur la nature exacte de cellules ainsi altérées et de déterminer avec précision s'il s'agit d'un polynucléaire neutrophile, d'une mastzelle, ou même d'un grand mononucléaire à noyau réniforme.

2°) Action sur les organes hématopoïétiques

L'examen des organes hématopoïétiques nous permet de constater dans toute leur intensité les lésions cellulaires d'ordre nécrotique qui, nous venons de le voir, ne se traduisent guère, pour le simple examen hématologique, que par des modifications numériques. Les pièces que nous avons étudiées ont été prélevées sur l'animal intoxiqué, soit à la période agonique, soit immédiatement après la mort (17 et 18 heures après l'injection).

Le premier fait que l'on constate, en examinant les organes (moelle, rate et ganglions), est un état congestif extrêmement intense. Cette congestion se traduit dans la moelle par la présence d'amas considérables et irréguliers d'hématies qui parsèment le tissu ; les aréoles graisseuses sont de ce fait diminuées. Notons que cet état congestif suffit à donner macroscopiquement une couleur rouge sombre à une moelle dans laquelle cependant les phé-

nomènes de prolifération cellulaire sont peu marqués, et qu'ainsi le terme de moelle rouge n'est pas forcément synonyme de moelle en réaction. Ce fait a d'ailleurs été noté par Aubertin chez des malades morts d'affections s'accompagnant de stase sanguine considérable.

Dans la rate, on constate, au cours de l'intoxication massive un état de congestion diffuse. S'il existe un certain degré de distension des sinus, accompagné d'aplatissement des cordons, ces cordons eux-mêmes sont envahis par des hématies qui refoulent les éléments lymphoïdes. L'endothélium sinusien disparaît par places, et il est en certain point impossible de déterminer d'une manière exacte la limite du sinus et du cordon. Les follicules eux aussi se laissent envahir par le sang, surtout dans leur périphérie. Enfin en certains points de la pulpe, la congestion est si intense qu'il existe de véritables foyers hémorrhagiques, petits infarctus spléniques qui détruisent complètement la structure de l'organe. C'est à ce processus congestif massif, et en quelque sorte grossier de la rate que Gauckler (1) a donné le nom de congestion splénique à type hématome.

Mais parmi ces hématies si abondantes, s'il en est un certain nombre qui présentent l'aspect d'éléments normaux et sains, beaucoup sont atteintes d'altérations dégénératives évidentes. Ces altérations nous ont paru se manifester, moins par des modifications de forme, auxquelles on ne peut sur une coupe attribuer une valeur bien grande, que par la perte de la réfringence et le changement des affinités chromatiques. Ce dernier caractère consiste essentiellement en la perte de l'orangeophilie normale qui est remplacée par une affinité éosinophile plus ou moins marquée. On voit combien cette éosinophilie de dégénérescence diffère de la polychomatophilie à tendance basophile que l'on s'accorde généralement aujourd'hui à considérer comme une propriété de l'hématie jeune.

Dans un de nos cas d'intoxication massive (Exp. 4), nous avons

1. Gauckler. La rate dans les cirrhoses et les cirrhoses de la rate. *Th. de Paris*, 1905.

vu, dans la moelle osseuse, les altérations des globules rouges atteindre un degré tout particulièrement intense. Le reticulum conjonctif médullaire était tapissé d'un magma rosé, granuleux, où la présence de quelques formes globulaires à peu près conservées faisait reconnaître un amas de débris d'hématies nécrosées.

Quant aux différents éléments blancs : mononucléaires de la moelle, de la rate et des ganglions, et myélocytes, ils présentent des lésions extrêmement accusées de nécrose cellulaire : aspect trouble et parfois disparition complète du corps protoplasmique, et, du côté du noyau, soit gonflement, soit agglutination de la chromatine en un croissant appliqué contre la membrane nucléaire, soit, plus souvent, dégénérescence piknotique allant jusqu'à la mise en liberté de *tingible körper*. On voit que ces altérations n'ont rien de caractéristique. Il serait intéressant de déterminer si elles portent d'une manière plus particulièrement intense sur telle catégorie d'éléments, si les cellules du type lymphoïde sont plus ou moins atteintes que celles du type myéloïde. Malheureusement rien ne nous autorise à une conclusion nette ; il nous semble impossible, par l'examen des organes, d'attribuer à telle ou telle famille d'éléments une résistance plus grande au poison, et les caractères histologiques des organes hématopoïétiques ne nous permettent pas d'affirmer une fragilité plus marquée des éléments granuleux, fragilité que l'examen du sang semblait dans une certaine mesure faire prévoir.

Nous avons vu dans un cas d'intoxication massive — celui où les lésions nécrotiques atteignaient leur maximum —, l'activité macrophagique être à peine ébauchée. Dans un autre cas elle était au contraire fort intense. Nous n'insisterons pas sur les caractères des macrophages, qui dans les cas observés par nous ne présentaient rien de spécial : grosses cellules, à noyau clair, arrondi ou réniforme, souvent dissimulé par les débris dont le corps protoplasmique est surchargé. Si le plus souvent ils nous ont semblé formés aux dépens des mononucléaires de la moelle, de la rate et du ganglion, nous les avons vu très fréquemment naître, dans ces deux derniers organes de l'endothélium des sinus, et du plasmodium réticulaire proliféré. En revanche,

l'adaptation à la fonction macrophagique des mégakaryocytes de la moelle, fait souvent signalé, nous a paru fort peu fréquente.

Ce qui nous a paru caractériser l'activité macrophagique au cours de l'intoxication massive, c'est sa diffusion. Bourrés de débris hémoglobiniques et nucléaires, les macrophages se rencontraient en abondance à peu près égale dans la moelle, la rate et les ganglions. La prépondérance que la rate a d'ordinaire à cet égard n'était pas perceptible. L'activité macrophagique était intense, mais en quelque sorte déréglée.

Même dans l'intoxication aiguë mortelle, au milieu de lésions dégénératives énormes, la réaction réparatrice est déjà perceptible, et dans un cas les phénomènes de rénovation cellulaire nous ont paru très nets 18 heures après l'injection (Exp. 5). Dans la rate et les ganglions, les follicules présentent un léger degré d'hyperplasie. Dans la moelle la prolifération cellulaire est évidente. Les normoblastes sont relativement abondants, et les myélocytes, dans un cas surtout étaient fortement augmentés de nombre, au moins pour ce qui regarde les neutrophiles. Dans la rate et même les ganglions un léger réveil de l'activité myéloïde se décèle, orienté surtout vers la production de cellules hémoglobinifères.

Enfin dans tous les organes hématopoïétiques, moelle, rate, ganglions, on note déjà une prolifération de ce mononucléaire à protoplasma basophile que la plupart des auteurs, s'accordent maintenant à considérer, avec Pappenheim, comme la souche commune des éléments granuleux du sang.

II. — Intoxication aiguë non mortelle

Si l'on injecte à un lapin une dose d'arsénite de potasse variant de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par kilogr. d'animal, on ne provoque pas le plus souvent de troubles sérieux. L'animal supporte cette dose sans accidents notables, sauf parfois de la diarrhée dans les heures qui suivent l'injection.

Cependant, du côté du sang et des organes hématopoïétiques, elle est suffisante pour provoquer une évidente destruction cellulaire suivie d'une réaction réparatrice intense.

1°) Action sur le sang

Globules rouges. — L'intoxication arsénicale aiguë non mortelle provoque une diminution du chiffre globulaire, qui elle même est suivie d'une réparation sanguine accompagnée souvent d'un léger degré de myélémie.

Injectons à un lapin adulte une dose d'arsénite de potasse de 0 gr. 01 à 0 gr. 02. Si nous faisons une prise de sang le lendemain, nous constatons en général une baisse globulaire variant suivant la dose, suivant le poids du lapin, et aussi suivant certaines conditions individuelles de résistance plus ou moins grande à l'intoxication, de 700.000 à 1.800.000.

Cette déglobulisation se produit rapidement. Dans l'expérience 11, six heures après l'injection, elle avait déjà atteint 800.000. Dans l'observation 13, au bout de 6 heures, elle était de 850.000, dans l'observation 12 de 200.000 au bout de 2 heures.

Lorsque on se contente de pratiquer les examens de sang de 24 heures en 24 heures, on assiste presque toujours à la période de diminution du nombre des hématies. Cette phase nous a cependant échappé dans un cas (Exp. 10), où nous trouvâmes au bout de 24 heures une augmentation considérable du nombre des hématies, coïncidant d'ailleurs avec des signes cytologiques de rénovation sanguine permettant d'affirmer qu'il ne s'agissait pas d'une simple concentration sanguine, mais que les globules rouges étaient bien en voie de rénovation. Il est probable que dans ce cas, pour des raisons que nous ne pouvons déterminer, la baisse globulaire avait été plus passagère que de coutume, de telle sorte que, au bout de 24 heures, le sang était déjà en voie de réparation.

Bettmann assure que dans les cas où l'on examine le sang d'un animal peu de temps (deux heures) après l'injection, on constate dans le sang une augmentation du nombre des globules rouges et qu'ainsi la période d'hypoglobulie est précédée d'une phase initiale de polyglobulie, phénomène qu'il attribuerait à l'issue d'hématies hors des organes hématopoïétiques où elles étaient tenues en

réserve. Les examens hématologiques que nous avons pu pratiquer dans ces conditions de précocité ne nous autorisent pas à admettre comme constant le fait signalé par Bettmann. Nous avons trouvé soit une baisse déjà notable, soit une différence en excès ou en défaut trop faible pour qu'on lui attache d'importance, et ne dépassant pas la marge douteuse qu'on doit réserver en hématologie pour les erreurs possibles de numération ou les modifications momentanées du taux globulaire.

A la période d'abaissement du nombre des hématies succède rapidement, dans le cas où l'on a administré une dose unique, une seconde période de réparation sanguine. Si nous nous reportons par exemple à l'observation 8, nous voyons un lapin qui présentait un taux globulaire de 5.870.000 descendre le lendemain de l'injection à 4.600.000, puis remonter à 5.250.000, atteindre 6.100.000 et redescendre à 5.940.000, valeur sensiblement égale au chiffre initial.

L'évolution chronologique des phénomènes est la suivante : La baisse globulaire est rapide, le minimum est atteint le lendemain de l'injection. Quant à la réparation, elle est plus lente, ou plus exactement, elle est d'une durée plus variable. Nous l'avons vu atteindre son maximum, tantôt le lendemain, tantôt le surlendemain de la phase d'hypoglobulie, c'est-à-dire deux ou trois jours après l'injection.

Le plus souvent la rénovation globulaire dépasse le but, et l'on note, au moment où elle est à son acmé un taux globulaire supérieur au chiffre initial, parfois de plus de un million. Il existe donc à ce moment une véritable polyglobulie ; puis le nombre des globules redescend à la normale.

Dans une expérience (Exp. 13) après une baisse légère, le taux globulaire est remonté, puis s'est abaissé de nouveau, atteignant son minimum le 4e jour. La rénovation sanguine s'est faite alors, accompagnée d'une myélémie notable. Nous ne savons à quoi attribuer cette évolution singulière qui semblerait indiquer que l'absorption, ou tout au moins l'action de l'arsenic s'est effectuée en deux temps.

La mise en jeu de l'activité hématopoïétique ne s'est pas révé-

lée seulement par une ascension du chiffre globulaire. Nous avons pu mettre en évidence, à un degré modéré il est vrai — et le fait n'est pas surprenant, puisqu'il s'agissait de réparations hématiques suivant des anémies très légères — les caractères cytologiques de la réaction myéloïde : présence de globules rouges à noyau, modifications de l'aspect des hématies, mise en circulation d'éléments granuleux jeunes. Nous n'envisagerons ici que les deux premiers de ces phénomènes ; le troisième sera étudié avec les modifications leucocytaires.

Nous avons fréquemment trouvé, notamment au début de la phase d'ascension, quelques normoblastes, mais toujours en petit nombre : 0,3 à 0,6 p. 100 leucocytes ; une fois (obs. 13) 2 p. 100. Nous n'avons jamais rencontré de mégalobastes.

Quant aux modifications cytologiques du globule rouge, rappelons qu'on les classe aujourd'hui sous trois catégories selon qu'elles atteignent les dimensions (anisocytose) les affinités colorantes (polychromatophilie) ou la forme (poïkilocytose) des hématies.

Nous n'avons jamais rencontré de modifications appréciables de la forme des globules, et ce fait n'a rien de surprenant, la véritable poïkilocytose est un phénomène somme toute assez rare, qui ne se voit guère chez l'homme que dans certaines anémies graves, et qui n'a été observé qu'exceptionnellement au cours de la réparation sanguine qui suit les anémies expérimentales aigües.

Il n'en est pas de même de l'anysocytose et de la polychromatophilie. Ces deux phénomènes peuvent ici être mentionnés ensemble, car, tout au moins lorsqu'il s'agit de déglobulisations aussi légères, ils sont connexes. Nous avons en effet très fréquemment observé, au moment de la réparation globulaire, la présence de quelques hématies de grande taille (8 à 10 μ), et ce sont ces éléments qui présentaient une polychromatophilie basophile, qui sur les préparations colorées au bleu de Unna se manifeste par une teinte violacée tranchant sur le gris verdâtre des hématies normales.

La teneur du sang en hémoglobine suit d'une manière générale dans l'intoxication aiguë une courbe parallèle à celle du taux glo-

bulaire. Cependant la reconstitution de la richesse en pigment nous a semblé un peu plus lente que la rénovation des hématies.

Nous n'avons jamais observé de valeur globulaire supérieure à la normale, et le fait n'a rien de surprenant, le nombre des hématies de grande taille n'ayant jamais été assez grand pour augmenter sensiblement le diamètre moyen des globules rouges.

Globules blancs. — Besredka décrit au cours de l'intoxication arsenicale aiguë non mortelle une période initiale de leucopénie accompagnée de baisse des polynucléaires, puis la leucopénie à mononucléose fait place à une leucocytose intense avec pullulation des polynucléaires.

D'une manière générale les choses ne nous ont pas paru évoluer, pour ce qui est des leucocytes, avec une régularité et une constance aussi absolue.

Dans tous les cas où nous avons pratiqué un examen du sang quelques heures après l'injection, nous avons trouvé une baisse leucocytaire appréciable (de 14.200 à 8.200 dans l'obs. 11) et le plus souvent (obs. 11, obs. 14) cette leucopénie atteignait principalement les polynucléaires, bien que dans un cas (obs. 13), nous l'ayons vu coïncider avec une légère diminution du nombre des mononucléaires.

A cette période fait suite une phase de leucocytose, leucocytose plus précoce dans son apparition que la réparation globulaire ; on la constate en effet le plus souvent déjà le lendemain de l'injection, alors que le taux des hématies est en pleine décroissance, et la période de leucopénie échappe ainsi le plus souvent lorsqu'on néglige de faire un examen de sang dans les heures qui suivent l'injection.

Mais si la leucocytose nous a semblé constante il nous a paru que le pourcentage leucocytaire donnait au moment où elle se produit des résultats assez variables. Si dans quelques cas (obs. 13) nous avons constaté une polynucléose précoce, le plus souvent (obs. 9, obs. 10) même au moment où le chiffre global des leucocytes était déjà sensiblement augmenté, les mononucléaires l'emportaient encore. Cette mononucléose faisait enfin

place en général à une polynucléose modérée, qui dans quelques cas mêmes (obs. 6) a fait complètement défaut.

Même lorsqu'il n'existe pas de polynucléose au moment de la rénovation leucocytaire, il est très fréquent d'observer la mise en circulation d'éléments granuleux jeunes (myélocytes ou formes de transition neutrophiles) et parfois d'un petit nombre de cellules basophiles. Cette myélémie, lorsqu'elle existe, apparaît en général un peu plus tardivement que le début de la leucocytose, et coïncide assez exactement avec la réparation globulaire et la mise en liberté d'hématies nucléées. Elle reste toujours peu intense. Il est à remarquer que nous n'avons jamais rien noté d'analogue du côté des éléments du type lymphoïde, et bien que l'augmentation du nombre des cellules non granuleuses soit de règle dans la période qui suit la leucopénie, nous n'avons pas pu déceler à ce moment une augmentation constante du nombre des éléments jeunes (lymphocytes) par rapport aux mononucléaires adultes.

L'intoxication arsenicale aiguë ne paraît modifier d'une manière constante ni dans un sens, ni dans l'autre, la teneur du sang en éléments à granulations éosinophiles ou basophiles.

Quant aux hématoblastes, nous n'en avons pas fait la numération, mais d'après l'examen de nos lames, nous avons constaté qu'ils suivaient une évolution à peu près parallèle à celle de la leucocytose.

En résumé l'intoxication aiguë provoque une destruction leucocytaire qui se fait surtout aux dépens des polynucléaires, et qui est suivie d'une réparation globale souvent plus précoce pour la série lymphoïde que pour la série myéloïde, mais qui aboutit en fin de compte le plus souvent à une leucocytose neutrophile modérée.

2°) Action sur les organes hématopoïétiques

Les organes ont été prélevés 18 heures après l'injection, c'est-à-dire au moment où les examens de sang font prévoir que le processus de rénovation sanguine est en pleine activité.

Les lésions d'ordre dégénératif sont à peine perceptibles sur les diverses catégories de cellules. Hématies, mononucléaires de la moelle, de la rate et des ganglions, myélocytes apparaissent normaux et sains. Seuls peut-être les mégakaryocytes portent des lésions apparentes. Est-ce à dire que la nécrose cellulaire ait fait défaut? Nullement, mais l'organisme s'est débarrassé des cellules altérées et nous les retrouvons à l'intérieur des macrophages, sous forme de débris hémoglobiniques et de *tingible Körper*. Les macrophages abondent surtout dans la rate, bien qu'on en trouve quelques-uns dans la moelle et dans les ganglions. Si l'on compare ce fait avec ce qui se passait au cours de l'intoxication massive, on voit que la fonction macrophagique s'est régularisée. Au lieu d'être en quelque sorte diffuse elle tend à se cantonner dans l'organe qui en a normalement la charge, la rate.

Les modifications d'ordre régénérateur sont ici très intenses. Dans la moelle, les alvéoles graisseuses sont diminuées de diamètre, laissant l'espace libre à une abondante prolifération cellulaire. Sauf peut-être les mégakaryocytes, toutes les cellules sont proliférées : mononucléaires, globules rouges à noyau et myélocytes.

Les normoblastes sont très abondants, et parmi eux on observe un très grand nombre de divisions directes et quelques karyokinèses. Les mégaloblastes, moins nombreux, naturellement, se rencontrent cependant en assez grande quantité.

Il existe une pullulation très marquée des myélocytes neutrophiles, qui appartiennent aux deux catégories de cellules à noyau vésiculeux et à granulations peu serrées et de petits éléments à noyau contracté et à granulations denses. Cette prolifération est telle, que dans cette moelle où les globules rouges à noyau abondent, ils restent cependant bien moins nombreux que les myélocytes.

Les myélocytes éosinophiles et basophiles sont assez peu abondants en général.

Mais il existe un très grand nombre de cellules basophiles dont quelques-unes ont pris les grandes dimensions et le noyau clair

qui caractérisent la forme décrite par Türck sous le nom de *cellule d'irritation*.

Dans la rate et les ganglions, l'hyperplasie folliculaire est évidente, et considérable. Elle se caractérise à première vue par l'augmentation du volume des follicules, et par l'abondance des karyokinèses. Mais les cellules folliculaires nous ont paru avoir une tendance marquée à évoluer vers ce type à protoplasme basophile que nous avons déjà rencontré en abondance dans la moelle et qui semble devoir être considéré comme une première étape vers la transformation myéloïde.

D'ailleurs, dans la rate, et, à un moindre degré et d'une manière moins constante, dans les ganglions, il existe un réveil des plus nets de l'activité myéloïde. C'est principalement dans la pulpe splénique que l'on rencontre un nombre assez grand de normoblastes, et quelques myélocytes neutrophiles. Ces éléments se retrouvent également, mais moins abondants dans la substance médullaire du ganglion, à côté d'une quantité considérable de cellules basophiles.

Ajoutons que dans l'intoxication aiguë non mortelle il existe une congestion splénique très marquée quoique moins intense que celle que nous avons décrite au cours de l'intoxication mortelle. Mais cette congestion ne va jamais jusqu'à prendre les caractères d'hémorrhagies, et les lésions qu'elle provoque au sein du parenchyme splénique sont beaucoup moins intenses que dans l'intoxication mortelle. Les sinus sont distendus par le sang, mais l'endothélium est respecté, et l'infiltration hématique des cordons n'est pas très intense (congestion à type angiome de Gauckler) (1).

III. — Intoxication chronique.

Il est assez facile de réaliser chez le lapin une intoxication arsenicale prolongée, à condition d'employer des quantités

1. Gauckler, *loc. cit.*

d'arsenic suffisamment faibles, et surtout de commencer par de très petites doses. Dans ce cas, les modifications que l'on observe du côté du sang sont directement imputables à l'action du poison et ne peuvent être mises au compte de troubles généraux graves. Nous avons injecté quotidiennement à un lapin des doses croissantes de 2, 4 et 5 milligrammes d'arsénite de potasse, et au bout de trois mois cet animal qui présentait une baisse globulaire de plus de trois millions ne montrait comme symptômes morbides qu'un certain amaigrissement et une très légère parésie intermittente des membres inférieurs.

1°) Action sur le sang

Nous avons vu dans l'intoxication aigüe l'absorption d'arsenic provoquer une destruction cellulaire que suivait un processus de rénovation. On peut prévoir que si l'on administre à un animal de petites doses répétées d'arsenic, ces deux phénomènes évolueront simultanément. L'intérêt est de déterminer celui qui aura la prépondérance.

Globules rouges. — Dans plusieurs de nos observations (Exp. 19, exp. 20), l'administration de petites doses d'arsenic a provoqué l'apparition d'une première période de polyglobulie. Si nous nous reportons aux tableaux de Bettmann, nous voyons le même fait se produire dans plusieurs de ses expériences. D'autre part, comme nous l'avons déjà signalé, un phénomène du même ordre a été noté par Stierlin dans quelques-unes de ses expériences.

Il semble donc bien qu'il s'agit là non d'une de ces variations accidentelles du taux globulaire que nous sommes souvent incapables d'expliquer, mais d'un fait fréquent, qui fait, dans un certain nombre de cas tout au moins, partie intégrante du tableau hématologique de l'intoxication arséniale chronique.

Cette polyglobulie a surtout été marquée chez un cobaye qui recevait journellement par la voie buccale de très petites doses d'acide arsénieux (III gouttes de liqueur de Boudin). Elle a

dépassé dans ce cas un million (Obs. 21). C'est également dans ce cas qu'elle a persisté le plus longtemps, puisqu'après 8 jours d'interruption, nous retrouvions encore un taux globulaire supérieur de 1.020.000 au taux initial.

Nos lapins ont présenté une polyglobulie moins forte, ne dépassant pas 500.000 (obs. 20) et moins persistante puisque au bout de 8 à 10 jours nous avons toujours trouvé le taux globulaire revenu à la normale, ou déjà en baisse. Elle a également été très passagère dans les observations de Bettmann.

Enfin nous ne l'avons jamais vu s'accompagner des caractères cytologiques qui traduisent la mise en liberté d'éléments hémoglobiniques jeunes (présence de normoblastes, polychromatrophilie, anisocytose).

Le phénomène est cependant assez constant pour prouver que l'administration de composés arsenicaux peut provoquer, même chez l'animal sain, un travail de rénovation sanguine l'emportant, au moins momentanément, sur le processus de destruction.

Dans nos observations, cette courte période de polyglobulie a toujours fait place à une déglobulisation progressive.

L'anémie arsenicale, lorsqu'elle est prononcée, présente les caractères d'une anémie chronique avec réaction myéloïde normale. Les normoblastes existent, mais en petit nombre, et dans les cas que nous avons observés (l'anémie ne descendait pas au dessous de 2.000.000) ne dépassaient que rarement 2 pour 100 leucocytes.

La polychromatophilie apparait d'une manière précoce, ainsi que l'anisocytose (grands globules polychromatophiles).

Ces caractères deviennent très marqués lorsque le chiffre globulaire approche de 2 millions. A ce moment enfin, nous avons vu dans un cas (obs. 20) apparaître une poïkilocytose très intense (hématies en raquette, en biscuit, en gourde, etc.).

C'est à cette période également que nous avons pu observer un phénomène que l'abondance des mégalocytes permettait de prévoir : l'existence d'une valeur globulaire supérieure à l'unité.

Quant aux modifications leucocytaires qui accompagnaient cet état anémique, nous y reviendrons tout à l'heure : on peut les

résumer en disant qu'il existe constamment une légère polynucléose, accompagnée de myélémie.

Ainsi l'intoxication arsenicale bénigne nous a permis de réaliser sur l'animal un tableau hématologique qui a tendance à se rapprocher, principalement par les caractères cytologiques des hématies, de celui de l'anémie pernicieuse à forme plastique. Il en diffère cependant par le degré en somme assez faible de la déglobulisation, degré qu'il n'est possible de dépasser chez l'animal arsenié qu'au risque d'accidents généraux toxiques graves, et par le fait que les globules nucléés mis en circulation appartiennent à peu près exclusivement au type normoblastique.

Globules blancs. — Dans l'intoxication arsenicale chronique, la courbe leucocytaire est assez difficile à déterminer d'une manière précise ; les observations diffèrent les unes des autres dans une assez large mesure, et il faudrait vraisemblablement, pous arriver à des conclusions très fermes une statistique portant sur un très grand nombre de cas.

Nos résultats nous paraissent en effet différer notablement de ceux de Bettmann qui signale une leucopénie progressive avec augmentation relative des mononucléaires.

Il ne nous a pas semblé qu'il y ait au cours de l'intoxication chronique de modifications constantes de la quantité globale des globules blancs, de leucocytose ou de leucopénie progressive. Nous avons d'ailleurs vu se produire des oscillations irrégulières du taux leucocytaire auxquelles il serait abusif d'attribuer une signification nette chez un animal que des traumatismes répétés exposent, malgré toutes les précautions, à des infections passagères.

En revanche, lorsque l'anémie arsenicale atteint un certain degré, on voit survenir une augmentation relative du nombre des polynucléaires, même s'il existe au même moment une baisse leucocytaire globale.

Cette polynucléose, qui, rappelons-le, évolue en même temps qu'une anémie intense avec réaction normoblastique, s'accompagne de la mise en circulation d'éléments granuleux jeunes : myélocytes neutrophiles et cellules de transition, dont, d'ailleurs,

la proportion ne dépasse pas 1 à 3 pour 100 globules blancs.

A ce moment aussi il est constant d'observer dans le sang la présence d'un petit nombre de cellules à protoplasme basophile dont la mise en liberté nous a paru de règle dans l'intoxication arsenicale chronique.

2°) Action sur les organes hématopoiétiques.

Notre description est basée sur deux cas, l'un plutôt subaigu (intoxication d'une durée de 14 jours), l'autre chronique à proprement parler (intoxication d'une durée de trois mois par des doses journalières de 2, puis 4, puis 5 milligrammes).

Il faut remarquer tout d'abord que dans l'intoxication par doses fractionnées les lésions d'ordre nécrotique, au moins celles qui portent sur les éléments blancs sont peu accusées. Les formes de dégénérescence cellulaire, avec modifications protoplasmiques ou nucléaires, sont rares, et les macrophages qui nous le verrons abondent dans la rate ne sont guère chargés que de résidus globulaires. Ce fait qui n'a rien de surprenant lorsqu'il s'agit de très faibles doses nous a semblé plus digne d'être signalé chez un lapin qui dans l'espace de 15 jours avait reçu 9 centigrammes d'arsénite de potasse.

Les phénomènes de prolifération atteignent dans l'intoxication chronique un degré très élevé. La graisse disparaît complètement de la moelle diaphysaire, qui se transforme en un parenchyme homogène où toutes les formes cellulaires, sont, d'une manière absolue, en pullulation. Mais si les globules rouges nucléés, parmi lesquels un grand nombre de mégaloblastes, sont fort abondants, et présentent des signes de division active, il n'en est pas moins vrai que relativement, c'est la prolifération neutrophile qui l'emporte. Extrêmement nombreux, se rattachant aux deux types classiques, les myélocytes neutrophiles représentent la variété cellulaire de beaucoup la plus abondante dans la moelle.

Dans la rate, le processus hyperplasique nous a encore paru très net après une intoxication d'une durée de 15 jours. Il existe une hypertrophie folliculaire avec production de lymphocytes typi-

ques et de cellules basophiles, réaction myéloïde très marquée dans la pulpe. Au contraire, si l'action du poison se prolonge plus longtemps, les signes de prolifération cellulaire s'atténuent, sous l'influence d'un autre processus dont il nous reste à parler : la *sclérose pigmentaire.*

Nous avons vu au cours de l'intoxication aiguë non mortelle la rate se charger à peu près seule de l'emmagasinement des éléments altérés, et en particulier des débris hémoglobiniques. Il en est de même dans l'intoxication chronique, et les macrophages ont ici complètement disparu de la moelle osseuse. La rate au contraire en est remplie, et, ainsi que nous l'avons déjà signalé, ils ne renferment guère que des débris globulaires. Mais, envahie constamment par ces débris, la rate se trouve incapable d'éliminer au fur et à mesure l'hémoglobine qui la surcharge, et cette hémoglobine modifiée s'accumule au sein du parenchyme splénique sous forme d'amas nombreux et volumineux de pigment ocre. Ces amas bourrent littéralement la pulpe et, on les rencontre jusque dans la zone périphérique des follicules. Irritée chroniquement par cette infiltration pigmentaire, la rate réagit par de la sclérose, sclérose déjà perceptible au bout de quinze jours, et très intense au bout de trois mois. Cette sclérose se traduit dans la pulpe par une diminution du nombre des éléments d'aspect lymphoïde au niveau des cordons, et leur remplacement par des cellules conjonctives plus ou moins adultes, par la formation de tractus conjonctifs cloisonnant la cavité des sinus, par l'augmentation du nombre des travées fibreuses, et par l'apparition de larges ilôts conjonctifs autour des vaisseaux. Du côté des follicules, il existe une atrophie manifeste : diminution du nombre des cellules, amoindrissement du volume de l'organe, et, enfin, à ce qu'il nous a semblé, raréfaction numérique des follicules. Le reticulum folliculaire est nettement hyperplasié.

Il n'est pas surprenant que dans un organe atteint d'un processus cirrhotique aussi net, les phénomènes de prolifération cellulaire soient ralentis. Aussi bien, l'activité folliculaire d'une part, et, de l'autre, les phénomènes de réaction myéloïde pulpaire sont-ils moins intenses que dans les cas précédents. On note cependant

dans la pulpe la présence d'une quantité assez considérable de cellules basophiles de petite et grande taille.

En revanche, dans les ganglions, en plus d'un état hyperplasique intense des follicules, aboutissant à la formation de lymphocytes et d'un nombre assez grand de cellules basophiles, on rencontre dans la substance médullaire, et dans la nappe réticulée de la corticale, des ilôts considérables de tissu myéloïde (normoblastes, et surtout myélocytes neutrophiles). Il semble que la transformation myéloïde, entravée dans la rate par le processus de sclérose se soit montrée avec d'autant plus d'intensité dans les ganglions.

CHAPITRE II

I. — Interprétation des données expérimentales.

Si nous cherchons à résumer les notions que nous croyons pouvoir tirer de l'étude de la formule hématologique et des organes hématopoïétiques au cours des diverses modalités de l'intoxication arsenicale, nous croyons pouvoir le faire de la manière suivante :

L'arsenic est un poison du sang, poison des globules blancs, et surtout des globules rouges. Dans tous les cas il provoque une baisse globulaire. Si la dose est convenable, à cette baisse globulaire succède une poussée de réaction myéloïde qui sur un animal sain provoque une réparation globulaire rapide et complète, réparation qui le plus souvent même dépasse pour un temps le taux initial.

Au cours de l'intoxication chronique par de petites doses répétées, les phénomènes de destruction et de rénovation hématiques évoluent simultanément. Il semble que, à condition que l'intoxication ne soit ni trop intense, ni trop prolongée, la réaction hématopoïétique puisse l'emporter un certain temps, provoquant l'apparition d'un léger degré de polyglobulie. Mais bientôt le processus de destruction prend le dessus, et on assiste à l'évolution de l'anémie arsenicale, pendant le cours de laquelle, l'activité des organes hématopoïétiques, si elle est impuissante à réparer les pertes, manifeste cependant son activité d'une manière constante, par la mise en circulation d'éléments jeunes.

Nous avons vu que si l'intoxication massive exerçait une action destructive évidente sur les diverses variétés de leucocytes, il

était beaucoup moins facile de préciser les réactions leucocytaires dans les cas d'empoisonnement aigu et chronique. Cependant, en fin de compte, dans les cas aigus il survient presque toujours une période de polynucléose, plus ou moins contemporaine de la phase de rénovation globulaire, et d'autre part, dans l'intoxication chronique, à une période un peu avancée de son évolution, la polynucléose est également la règle. Evidemment cette polynucléose est, dans les deux cas, légitimée par la réaction myéloïde qui accompagne la réparation d'un processus déglobulisant, mais l'examen de la moelle osseuse nous a révélé l'existence d'une réaction neutrophile d'autant plus intense que l'intoxication est plus prolongée, et nous croyons qu'on peut se demander si cette neutrophilie médullaire (et même splénoganglionnaire) n'est pas en rapport avec un travail d'immunisation.

L'immunisation contre les poisons non microbiens est loin d'être un fait aussi constant et aussi net que l'immunisation contre les microbes et leurs toxines. Cependant, il résulte des recherches que Besredka a entrepris sur l'arsenic qu'elle existe pour ce corps, au moins à un léger degré. D'autre part il nous a semblé qu'il est possible de conserver des animaux arséniés pendant un temps plus long sans troubles graves si l'on débute par des doses très faibles que l'on augmente progressivement (1).

Pour ces raisons, il nous semble vraisemblable que la neutrophilie progressive de l'intoxication chronique — neutrophilie perceptible dans le sang, mais plus encore dans les organes hématopoïétiques — puisse, au moins dans une certaine mesure être attribuée à un processus d'immunisation.

Quoiqu'il en soit, le fait le mieux acquis est que l'intoxication arsenicale provoque une destruction globulaire suivie d'une poussée hématopoïétique. Nous avons cherché à déterminer d'une manière plus précise le mécanisme même de ces deux phénomènes.

1. Nous n'avons pas essayé d'injecter à un animal chroniquement arsenié une dose supérieure à la dose toxique normale de peur d'amener au niveau des organes hématopoïétiques des lésions nécrotiques aiguës qui auraient modifié celles qui sont dues à l'intoxication chronique.

MÉCANISME DE LA DESTRUCTION GLOBULAIRE

Essais d'hémolyse in vitro. — L'arsénite de potasse exerce-t-il *in vitro* sur les hématies une action destructive permettant de le ranger dans la classe des corps à proprement parler hémolytiques ? Il n'en est rien. Si l'on prépare à l'aide du cryoscope une solution d'arsénite de potasse isotanique aux globules rouges du lapin (congélation à — 0,59) et qu'on mélange une goutte de sang à une petite quantité de ce liquide, on constate qu'il n'y a pas dissolution de l'hémoglobine. Il va sans dire qu'il est facile de provoquer l'hémolyse en modifiant le titre de la solution, mais le fait est sans intérêt.

Nous en sommes donc réduits pour expliquer l'action de l'arsenic sur les globules rouges, à invoquer l'existence d'un effet toxique indépendant de toute dissolution, de toute modification physique du globule, et le rendant cependant inutilisable pour l'organisme, qui cherche à s'en débarrasser au plus vite par le processus de plagocytose dont nous avons trouvé les preuves, sous l'aspect d'une intense réaction microphagique. Or, nous sommes en possession d'une méthode qui permet souvent de déceler des altérations même légères des hématies : c'est la mesure de la résistance globulaire.

Etude de la résistance globulaire. — Cette étude a déjà été faite par Bettmann. Une technique assez spéciale — détermination du nombre des hématies restant inaltérées dans une solution iodo-iodurée légèrement hypotonique — a conduit cet auteur à conclure à une diminution progressive de la résistance globulaire au cours de l'intoxication arsenicale chronique.

Nous avons utilisé pour notre part le procédé de Vaquez et Ribierre : mélanges à dilution progressive d'eau distillée et de solution chlorurée isotonique, et nos expériences ont porté sur un lapin qui avait reçu une dose mortelle, deux lapins soumis à une intoxication aiguë non mortelle ; deux lapins intoxiqués chroniquement.

Voici le résultat de nos expériences.

A. Lapin neuf. $R^1 = 0,42$. $R^2 = 0,30$.

B. Lapin neuf. $R^1 = 0,40$. $R^2 = 0,28$.

C. Lapin ayant reçu 1 gr. d'arsénite de potasse.

3 h. après l'injection. $R^1 = (?)$. $R^2 = 0,34$.

D. Lapin ayant reçu 0 gr. 02 d'arsénite de potasse.

6 heures après l'injection. $R^1 = 0,46$. $R^2 = 0,30$.

E. Lapin ayant reçu 0 gr. 02 d'arsénite de potasse.

7 heures après l'injection. $R^1 = 0,44$. $R^2 = 0,32$.

F. Lapin intoxiqué chroniquement depuis 12 jours. $R^1 = 0,44$. $R^2 = 0,30$.

G. Lapin intoxiqué chroniquement depuis 2 mois 1/2. $R^1 = 0,36$. $R^2 = 0,28$.

Au bout de 3 mois. $R^1 = 0,36$. $R^2 = 0,26$.

Dans le premier cas (dose mortelle), nous n'avons pu déterminer de point de résistance minima, l'hémolyse étant déjà perceptible dans le tube contenant la solution isotonique à l'état de pureté. Cependant le sang examiné après coagulation ne présentait pas les caractères du sang laqué. Mais il faut noter que le sang destiné à la mesure de la résistance globulaire avait été défibriné, et il nous semble probable que les lésions des hématies, tout en n'étant pas suffisantes pour permettre la dissolution de l'hémoglobine dans le sérum, les avaient rendues incapables de résister sans dommage à l'action mécanique de la défibrination. D'autre part, la résistance maxima était notablement abaissée.

Chez les deux lapins qui avaient reçu une dose unique non mortelle, la résistance minima était diminuée. La résistance maxima, diminuée chez l'un était voisine de la normale chez l'autre.

Chez l'un des lapins soumis à une intoxication chronique on observait une résistance globulaire à peu près normale, avec une légère diminution de la résistance minima. Chez l'autre, examiné à deux reprises et après une intoxication de longue durée, il existait une augmentation manifeste des résistances minima et maxima.

Que pouvons-nous conclure de ces expériences ? Tout d'abord, il semble manifeste que l'intoxication arsenicale provoque une diminution de la résistance des globules rouges ; diminution surtout marquée pour ce qui regarde la résistance minima, fait qui tend à prouver qu'un certain nombre d'hématies sont plus alté-

rées que les autres D'autre part l'augmentation de la résistance que nous avons pu déceler au cours d'une intoxication chronique prolongée pourrait être interprétée comme un phénomène d'accoutumance, interprétation que Vaquez et Ribierre (1) ont donné au phénomène du même ordre dont ils ont signalé la constance dans certains ictères.

Quoiqu'il en soit il nous semble démontré que l'arsenic exerce sur le globule rouge une action toxique qui l'altère sans qu'on puisse faire intervenir l'existence d'un phénomène à proprement parler hémolytique. Le fait n'a d'ailleurs rien de surprenant. D'autres corps présentent des caractères du même ordre, le sublimé en particulier, qui est dans une certaine mesure un poison du sang, bien que, loin d'avoir une action hémolysante, il soit employé à dose convenable, en histologie, comme fixateur du globule rouge.

MECANISME DE LA RÉNOVATION GLOBULAIRE

Nous avons vu la destruction globulaire causée par l'intoxication arsenicale, être suivie constamment, ou, dans les cas d'intoxication chronique, accompagnée, d'une rénovation sanguine intense. Deux hypothèses peuvent se présenter pour expliquer cette réaction réparatrice. On peut invoquer une action directe de l'arsenic sur les centres hématopoïétiques. Il n'est pas *à priori* impossible qu'un même corps agisse comme destructeur et comme excitateur d'un même organe. Cependant le processus réparateur nous est toujours si nettement apparu comme lié à la destruction globulaire et aux phénomènes de nécrose qui se produisent à l'intérieur des organes hématopoïétiques, qu'on peut se demander si ce n'est pas dans ce processus destructeur lui-même qu'il faut chercher le facteur de la rénovation sanguine.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler, à ce propos, ce qui se passe après l'application des rayons de Röntgen, procédé particulièrement précieux en ce qu'il permet de porter une

1. Ribierre. L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. *Th. de Paris*, 1903

action destructive en un point localisé de l'appareil hématopoïétique (1).

Voici un lapin dont la moelle fémorale droite a reçu des irradiations intenses et répétées (10 séances de 10 H). Cette moelle est jaune, graisseuse, complètement dégénérée. D'ailleurs les examens du sang ont montré une déglobulisation progressive, et une leucopénie notable avec abondantes formes en histolyse. Examinons maintenant la moelle fémorale gauche. Elle a été protégée pendant les séances par une lame de plomb, ce qui interdit d'invoquer de son côté une action directe des rayons. Or nous la trouvons en pleine réaction. Il semble bien difficile, pour expliquer cette réaction de faire intervenir un autre facteur que l'effet d'excitants chimiques, charriés par le torrent circulatoire, et on est tenté de penser que ces substances ont été mises en liberté par l'action destructive des rayons.

P. Carnot et Mlle Deflandre (1) ont montré qu'il existe des substances de cet ordre dans le sang, la moelle osseuse, et certains organes d'animaux en voie de réparation sanguine à la suite de saignées, et que le sérum de ces animaux acquiert la propriété d'exciter l'hématopoïèse chez les animaux neufs auxquels on l'injecte.

Nous avons recherché s'il existe des substances du même ordre (*hématopoïétines*) dans le sang des lapins arséniés. Nous avons prélevé une certaine quantité de sang chez deux lapins en voie de réparation sanguine après intoxication arsenicale aiguë, et chez un troisième soumis à des injections répétées, et nous avons injecté 10 cc. du sérum extrait de ce sang à des lapins neufs. Les résultats de ces expériences ont été inconstants. Si dans un cas nous avons vu l'injection du sérum être suivie d'une ascension globulaire telle que l'animal passa en deux jours du chiffre initial 5.720.000 au chiffre 6.840.000 nous n'avons obtenu

1. Beaujard. *La radiothérapie dans les leucémies*. Th. Paris, 1905. Aubertin et Beaujard. Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Soc. de Biol.* 4 février 1905.

2. P. Carnot et Mlle Deflandre. Activité hématopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. *Acad. des Sciences*, 3 sept 1906.

dans les autres expériences qu'une augmentation minime, sur laquelle il serait aventureux de s'appuyer pour affirmer la constance de cette réaction.

II. — Utilisation thérapeutique des données expérimentales.

Nous avons cherché à déterminer si l'injection d'une légère dose d'arsenic (0 gr. 002 à 0 gr. 01) modifiait l'évolution de la réparation sanguine chez un animal expérimentalement anémié, soit par des saignées successives, soit par des injections d'un agent hémolytique (toluilène-diamine). Ces expériences ne nous ont pas donné de résultats nets, et le fait n'a rien de bien surprenant. Un lapin expérimentalement anémié n'est en aucune manière comparable à un malade atteint d'anémie. Chez lui la réparation globulaire se fait avec une rapidité très grande et l'administration de l'arsenic ne peut guère modifier l'intensité d'une réaction myéloïde qui normalement, par le simple effet de la déglobulisation atteint un degré extrêmement élevé. La comparaison des courbes de rénovation sanguine chez les lapins anémiés arséniés, et chez des lapins anémiés témoins, ne nous a pas permis de déceler entre les deux catégories d'animaux, des différences appréciables.

Poison du sang, et particulièrement poison du globule rouge, c'est ainsi, en définitive, que nous apparaît l'arsenic; puisque l'action excitatrice qu'il pourrait exercer, directement et primitivement, sur l'hématopoïèse nous a paru au moins douteuse. Cette propriété toxique suffit-elle à expliquer les succès que l'emploi de l'arsenic a donné dans la médication des anémies? Nous le croyons et l'arsenic vient ainsi se ranger parmi les médications hémolytiques dont l'emploi a été depuis quelque temps essayé, et parfois avec succès, au cours des différents états anémiques. Parmi ces médications, deux ont été particulièrement étudiées : les sérums hémolytiques, et la radiothérapie.

Les sérums hémolytiques. — On sait que le sérum d'un animal provoque l'hémolyse des globules d'un animal d'une espèce

différente et que cette action peut être renforcée considérablement (Bordet) par des injections répétées du sang de l'animal à hémolyser à l'animal fournisseur de sérum. On obtient aussi des sérums possédant une capacité très grande de destruction globulaire.

Or Cantacuzène (1) a montré que l'injection d'une dose moyenne de sérum hémolytique produit chez le lapin une diminution considérable des globules rouges, suivie d'une rénovation qui généralement dépasse le chiffre initial. Il résulterait d'autre part des recherches de Bielonovski (2) que chez le lapin anémié par saignées, la réparation globulaire est accélérée par les faibles doses de sérum — fait que nous n'avons pu retrouver avec l'arsénite de potasse. Peut-être est-ce à un phénomène du même ordre que l'on doit rattacher la réaction normoblastique que Roger et Josué (3) ont pu provoquer dans la moelle par l'injection d'antitoxine diphtérique.

A dire vrai les sérums hémolytiques n'ont pas donné dans la thérapeutique des états anémiques humains les résultats que semblaient faire prévoir les données expérimentales, et l'on n'a obtenu par leur usage que des ascensions globulaires tout à fait passagères (4).

Les rayons X. — L'action destructrice des rayons X sur les hématies est un fait aujourd'hui bien connu. Démontré expérimentalement (5), il a été vérifié cliniquement par Menetrier (6) qui chez un malade atteint de leucémie lymphatique a vu après

1. Cantacuzène. Variations quantitatives et qualitatives des globules rouges par les injections de sérums hémolytiques. *Ann. Inst. Past.*, 1900, p. 378.

2. Bielonovski. De l'action des différentes doses de sérum hémolytique sur les éléments du sang. *Th de Saint-Pétersbourg*, 1902.

3. Roger et Josué *Soc. de biol.* 9 janv. 1897.

4. André. Les sérums hémolytiques. *Th. de Lyon*, 1903.

5. Aubertin et Beaujard, *loc. cit.*

6. Menetrier et Touraine. Action histologique des rayons de Röntgen sur la leucémie lymphoïde. *Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang.* Janvier 1908.

chaque séance d'irradiation le chiffre globulaire baisser momentanément. On a cherché à utiliser cette destruction globulaire, ou plutôt le processus de réparation qui la suit, dans le traitement des anémies, et les résultats ont été souvent fort encourageants (Rénon et Tixier, etc.) (1).

Ce n'est pas là d'ailleurs un procédé thérapeutique inoffensif. Comme dans tous les cas où l'on cherche à provoquer une réaction de l'organisme par l'emploi d'une action destructrice, il peut arriver de dépasser le but. On a observé, après l'administration de doses radiothérapiques un peu fortes, ou peut-être chez certains sujets particulièrement peu résistants, une déglobulisation durable et difficilement réparée. Courtois-Suffit et Ferrand (2) ont publié un cas où il semble bien que l'application des rayons ait accéléré l'évolution d'une anémie grave, et Vaquez et Aubertin (3), un cours d'une anémie, définitivement améliorée par les rayons d'ailleurs, ont vu les premières séances, un peu intenses, accentuer la déglobulisation.

Peut-être le traitement arsenical présente-il lui-même parfois les mêmes risques Ce n'est pas, en effet, bien loin de la radiothérapie que vient à notre avis se ranger l'arsenic parmi les médicaments des états anémiques. Comme les rayons, il n'excite l'hématopoïèse que secondairement à une destruction cellulaire.

Cette analogie n'est d'ailleurs pas la seule que l'on puisse découvrir entre ces deux agents thérapeutiques en apparence si différents. Vaquez a fait remarquer que la radiothérapie a déjà détrôné l'arsenic dans deux de ses principales applications : externe pour les cancers cutanés, interne pour les leucémies. L'avenir nous dira s'il doit en être de même pour le traitement des anémies.

1. Rénon et Tixier. Anémie pernicieuse traitée avec succès par la radiothérapie et les injections de sérum antitoxique. *Soc. méd. des hôp.* 9 mars 1906.

2. Courtois-Suffit et Ferrand. *Société médicale des hôpitaux*, 16 janvier 1907.

3. Aubertin. *Comm. orale.*

CONCLUSIONS

L'arsenic est un poison du sang. Il exerce sur les différentes cellules du sang et des organes hématopoïétiques, une action destructive, nécrosante, qui se traduit dans le sang circulant par une baisse quantitative des éléments, et dans les organes hématopoïétiques par des lésions dégénératives et par des phénomènes d'ordre macrophagique.

Cette destruction fait place *secondairement*, au cours de l'intoxication aiguë, à un processus de rénovation intense, et tel, pour ce qui est des hématies, que le taux globulaire remonte généralement à ce moment plus haut que le chiffre initial. Cette rénovation s'accompagne fréquemment d'une légère myélémie. Elle reconnaît toujours pour cause une réaction à la fois normoblastique et neutrophile de la moelle osseuse, déjà suivie d'un léger réveil de l'activité myéloïde de la rate et des ganglions.

Dans l'intoxication chronique, les deux processus de destruction et de réparation évoluent simultanément.

Anatomiquement ils se traduisent, le premier par des phénomènes d'ordre macrophagique pouvant amener, au niveau de la rate, des lésions de *sclérose pigmentaire* ; le second par une réaction médullaire totale, une activité myéloïde intense de la rate et des ganglions, et une hyperplasie des follicules spléno-ganglionnaires.

L'état du sang reflète la lutte de ces deux processus. Au début, si les doses sont faibles, l'activité réparatrice peut l'emporter sur la destruction cellulaire, et l'on assiste à une courte période de *polyglobulie*. Puis la déglobulisation l'emporte et l'on voit se produire un syndrôme analogue — en moins accusé — à l'ané-

mie pernicieuse humaine orthoplastique : hypoglobulie considérable accompagnée d'une myélémie qui traduit une hyperplasie considérable de la moelle.

Hémotoxique, l'arsenic n'est pas à proprement parler hémolytique. Il n'exerce pas d'action appréciable sur les hématies *in vitro*. Il les altère dans l'organisme, ainsi qu'en témoignent les modifications de la résistance globulaire que l'on observe au cours de l'intoxication arsenicale.

Quant à la rénovation cellulaire, secondaire à la destruction que produit l'arsenic, elle nous paraît être fonction, non d'une action directe du poison sur les organes hématopoïétiques, mais de la destruction cellulaire même qui l'a précédée.

Cette activité rénovatrice, si elle n'est pas primitivement et directement causée par l'arsenic n'en est pas moins constante et intense. Elle nous paraît suffisante pour légitimer le rang que l'observation clinique donne à l'arsenic parmi les agents thérapeutiques des anémies. L'arsenic vient ainsi se placer au milieu des médications secondairement excitatrices de l'hématopoïèse, tout à côté de la radiothérapie.

TECHNIQUE

Nous nous sommes servi pour nos expériences d'arsénite de potasse, sel facilement soluble, moins caustique que l'acide arsénieux, et qui fait la base d'une des préparations arséniales les plus usitées en thérapeutique. Nous l'avons employé en solution à 1 ou 2 p. 100 dans l'eau salée physiologique.

Nous avons fait usage de la voie intraveineuse, après nous être assuré que les injections sous-cutanées donnaient facilement lieu à des indurations persistantes et à des abcès Il va sans dire que nos solutions ont toujours été soigneusement stérilisées.

Pour les numérations, nous avons employé le compte globules Thoma-Zeiss, et comme liquides, pour les globules rouges la solution de Hayem, pour les blancs l'eau acétique à 1/300 légèrement teintée de violet de gentiane.

Les lames ont été traitées selon la méthode de Dominici : fixation au sublimé iodé, formolé ou non suivant que les préparations étaient fraîches ou anciennes ; colorations successives à l'éosine orange et au bleu de méthylène. Nous avons reconnu que le Giemsa, qui, pour la coloration des granulations, donne d'excellents résultats, a l'inconvénient d'exagérer la basophilie du protoplasma. Accessoirement, nous nous sommes servis du bleu de Unna, en particulier pour la recherche de la polychromatophilie.

Les pièces ont été fixées, coupées en petits fragments, dans le sublimé iodé formolé tiède, puis colorées par le bleu de méthylène éosine orange, le bleu de Unna, ou l'hématéine Van Gieson Tous les fragments de mœlle examinés ont été prélevés dans la moelle fémorale diaphysaire.

EXPÉRIENCES

I. — Injection unique d'une dose mortelle.

Expérience 1. — Lapin de 2.050 gr.
16 oct. 10 h. du matin.

R.	6.210.000
B.	7.200

Poly. neutro.	67,3
Gr. mono.	2
Mono.	27,6
Eos.	2,3
Mastz.	0,6

10 h. mat. — Arsénite de potasse, 0 gr. 05

16 oct. 5 h. du soir.

R.	5.000.000
B.	6.400

Poly. neutro.	46,3
Gr. mono.	4,6
Mono.	49
Eos.	0
Mastz.	0,3

Nombreux poly. en histolyse.
Diarrhée profuse, algidité, mort dans la nuit.

Expérience 2. — Lapin de 1.970 gr.
2 nov. 1 h.

R.	5.680.000
B.	8.700

Arsénite de potasse, 0 gr. 075.

2 nov. 2 h.

R.	5.220.000
B.	6.800

L'animal meurt dans la soirée.

Expérience 3. — Lapin de 2.870 gr.

6 sept. 2 h.

R.	6.430.000
B.	7.400

Poly. neutro.	46
Gr. mono	3,3
Mono	47,6
Eos.	2
Mastz	0,6

Arsénite de potasse, 0 gr. 06

6 sept. 6 h. 1/2.

R.	5.320.000
B.	5.000

Nombreux poly. et mono. en histolyse.

Poly. neutro.	39
Gr. mono.	4,6
Mono	52,3
Eos.	2
Mastz	0

Expérience 4. — Lapin de 2.050 gr.

8 août. 6 h. du soir.

R.	6.470.000
B.	9.000

Arsénite de potasse, 0 gr. 04

9 août. 10 h. du matin.

R.	5.100.000
B.	7.400

L'animal est agonisant. Il est sacrifié 17 heures après l'injection.

Moelle osseuse. — *Macroscopiquement*, couleur rouge sombre, extrême diffluence.

Aux faibles grossissements, on constate d'une manière générale que le

nombre des cellules considéré relativement aux espaces libres est plus grand que sur une moelle normale. Mais surtout le tissu médullaire présente un aspect congestif, voire hémorrhagique, des plus marqués. Des traînées de globules rouges parcourent la préparation dans toutes les directions.

L'examen *aux forts grossissements* donne les renseignements suivants :

a) *Vaisseaux*. — Très altérés. La tunique interne des artérioles est épaissie et, par places présente des points dégénérés hyalins. L'endothélium est proliféré et desquamé.

b) *Réticulum*. — Le fond de la préparation est constitué par un réticulum extrêmement altéré, épaissi, d'aspect trouble et granuleux. Sur ses mailles est accolée une masse granuleuse, amorphe, colorée en rose, dans laquelle un examen plus attentif permet de reconnaître un agglomérat de globules rouges dégénérés.

c) *Hématies* — Elles remplissent le champ de la préparation. Des traînées irrégulières, composées de globules rouges normaux, réfringents, et d'affinité orangeophile, sillonnent le parenchyme médullaire. Entre ces hématies saines, et le magma dont nous avons signalé la présence autour des mailles du réticulum, on trouve tous les intermédiaires, sous forme d'érythrocytes altérés, perdant progressivement leur réfringence et leur orangeophilie.

d) *Hématies nucléées*. — Plus nombreuses qu'à l'état normal, elles se disposent surtout au niveau des points nodaux du réticulum. Elles répondent pour la plupart au type normoblastique et présentent des figures nombreuses de division directe. On rencontre quelques mégaloblastes.

e) *Mononucléaires*. — Ils présentent presque tous un noyau trouble et pâle où le filament chromatique a cessé d'être perceptible et semble souvent s'être réduit à une tache en forme de croissant, accolée à la membrane nucléaire. D'autres éléments ont un noyau contracté, en état de pyknose.

f) *Polynucléaires*. — Ils sont assez peu abondants, et, en général, fortement lésés, avec altération piknotique des noyaux.

g) *Myélocytes*. — Les myélocytes neutrophiles ne paraissent pas très notablement augmentés de nombre. La plupart d'entre eux sont altérés : le noyau est trouble ou piknotique, les granulations rares et souvent rejetées à l'un des pôles de la cellule.

Les myélocytes éosinophiles et à type mastzellen, peu nombreux, semblent moins atteints.

h) *Megakaryocytes*. — Leur protoplasma est trouble, d'une couleur rouge violacé sale. Le noyau paraît moins constamment altéré, sauf chez quelques-uns d'entre eux où il est réduit à une masse amorphe sans réseau chromatique apparent.

i) *Débris cellulaires et nucléaires.* — On trouve disséminés dans la préparation des corps arrondis bleu pâle, cadavres de cellules dans lesquels on peut parfois distinguer un reste de noyau. D'autre part les débris nucléaires libres (*tingible Körper*) sont fort abondants.

j) *Activité macrophagique.* — Elle semble assez faible. Nous n'avons pas rencontré de grands macrophages typiques Cependant, un certain nombre de mononucléaires renferment des débris chromatiques, et d'autres, principalement à la périphérie de la moelle, des restes de globules rouges profondément altérés.

Rate. — Poids 1 gr. 30.

Macroscopiquement, rien à noter qu'une extrême diffluence, et, en un point de la face convexe une légère plaque opalescente de périsplénite.

Aux *faibles grossissements*, l'organe se montre très altéré. Les follicules semblent de petite taille, comme aplatis par la congestion de la pulpe. Quant à la pulpe elle-même, c'est à grand peine que l'on peut en quelques points y retrouver l'intrication des sinus et des cordons de Billroth. Sur la plus grande partie de la préparation, elle apparaît sous l'aspect d'un magma hémorrhagique homogène.

Les forts grossissements donnent les renseignements suivants :

a) *Vaisseaux.* — Gonflement et prolifération de la tunique interne ; desquamation de l'endothélium.

b) *Réticulum.* — Il est extrêmement altéré. Au lieu du réseau fin, et, le plus souvent, à peine perceptible au milieu des éléments cellulaires que l'on voit dans une rate normale, on se trouve en présence de filaments d'aspect trouble, épaissis en certain spoints, déchiquetés en d'autres. Le plasmodium cellulaire qui le constitue (1) est manifestement en voie de nécrose ; les noyaux présentent le plus souvent un aspect trouble et ne montrent plus de filament chromatique perceptible.

c) *Follicules.* — Quelques-uns (follicules à centre clair) présentent à leur centre quelques cellules à protoplasma pâle. La plupart ont un aspect homogène. Il est d'ailleurs difficile de se prononcer sur les affinités chromatiques des cellules folliculaires. Chez le plus grand nombre d'entre elles, le corps protoplasmique a à peu près complètement disparu, ou se réduit à quelques débris irréguliers. Quant aux noyaux, il n'en est pas un où l'on puisse distinguer l'élégant réseau chromatique qu'il est si facile de voir lorsqu'on a affaire à une rate saine. Quelques-uns, pâles et granuleux, semblent en voie de dissolution. La plupart, déformés et ratatinés, prennent le bleu d'une manière homogène et grossière, et présentent un aspect nettement piknotique.

1. On le revêt, suivant les théories.

La périphérie du follicule est envahie par des hématies venues de la pulpe, mais à un degré modéré

d) *Pulpe.* — Aspect extrêmement congestif. En certains points, les sinus apparaissent encore nettement délimités, bourrés d'hématies, délimités par des cordons aplatis. Mais le plus souvent, la distinction entre le sinus et les cordons est difficilement perceptible ; la barrière endothéliale elle-même semble avoir cédé en certains points. Les hématies ont envahi les cordons, refoulant et masquant les éléments lymphoïdes. En un mot il existe des lésions proprement hémorrhagiques.

Parfois même, on rencontre des amas de globules rouges considérables, homogènes, qui ont complètement détruit sur une large étendue, la charpente splénique, et constituent de véritables petits infarctus.

Ces hématies elles-mêmes sont loin pour la plupart de présenter des caractères normaux. Beaucoup ont perdu leur affinité orangeophile et sont d'une couleur rose terne, et d'une forme irrégulière.

e) *Activité macrophagique.* — Elle est en somme assez peu intense. On rencontre bien dans la pulpe quelques macrophages chargés de débris nucléaires ou hémoglobiniques, mais ils sont assez rares.

f) *Réaction myéloïde.* — Très faible. On trouve avec peine sur les empreintes quelques normoblastes, et de rares myélocytes neutrophiles ou éosinophiles.

Ganglions. — Volume nettement accru.

Aux *faibles grossissements*, on constate une hypertrophie modérée des follicules. La plupart sont à centre clair. L'artère centrale est dilatée, remplie de sang et de leucocytes. La substance médullaire présente une sorte d'œdème qui dilacère les travées du tissu conjonctif. C'est probablement surtout à cet œdème médullaire qu'est due l'hypertrophie générale du ganglion.

L'examen aux *forts grossissements* montre dans les follicules les mêmes lésions de dégénérescence et de nécrose des lymphocytes que nous avons constatées dans les follicules spléniques, avec une prédominance, du côté des noyaux, des aspects contractés, hypercolorés, piknotiques. Les figures karyokinétiques sont extrêmement rares. Ces lésions existent aussi bien dans les follicules à centre clair que dans les autres.

Si dans le follicule, ce sont les lésions nécrotiques simples qui dominent, on trouve au contraire dans la substance médullaire, les signes d'une activité macrophagique assez considérable, qui se manifeste par l'existence d'un nombre assez grand de grosses cellules bourrées de débris globulaires et leucocytaires.

Nous n'avons pas rencontré dans le ganglion de transformation myéloïde.

En résumé les lésions dégénératives sont dans ce cas portées au plus

haut point. On trouve dans la moelle et dans la rate des lésions de nécrose cellulaire qui atteignent toutes les catégories d'éléments avec une intensité à peu près égale. La moelle, la rate et les ganglions présentent un état de congestion qui en bien des points va jusqu'à un processus véritablement hémorrhagique.

Les modifications d'ordre réactionnel sont encore peu marquée. Chose assez curieuse l'organisme n'a pu que très faiblement travailler au déblayement des éléments détruits ; l'activité macrophagique est, sauf dans les ganglions, assez peu marquée.

Quant au travail de réparation cellulaire, il est à peine ébauché. Il faut noter cependant qu'on trouve dans la pulpe plénique un léger début d'activité myéloïde. Mais cette réaction, en regard des lésions dégénératives énormes, est minime.

Expérience 5. — Lapin de 2.300 gr.

Examen du sang :

R.	7.200.000
B.	10.100
H. (Malassez)	11

Poly. neutro.	62,3
Gr. Mono	3
Mono.	28
Eos.	3,3
Mastz.	1,6

Il reçoit dans la veine de l'oreille 0 gr. 04 d'arsénite de potasse et meurt au bout de 18 heures avant qu'un second examen hématologique ait pu être pratiqué. Autopsie 1/2 heure après la mort.

Moelle osseuse. — *Macroscopiquement*, elle présente une couleur rouge sombre, violacé, et une consistance très faible, presque diffluente.

Aux faibles grossissements, on constate deux ordres de modifications.

1°) Il existe à un degré modéré, mais d'une manière évidente une pullulation des cellules nucléées.

2°) La moelle est dans un état de congestion intense. Toute la surface de la coupe est parcourue par des traînées orange, représentant des amas d'hématies, traînées disposées assez irrégulièrement, mais cependant, d'une manière générale, rayonnant autour de l'artère centrale.

Ces deux ordres de lésions, hyperplasiques et congestives, sont d'ailleurs marquées surtout au niveau des couches superficielles, le centre de la préparation présentant un aspect assez voisin de la normale.

L'examen aux *forts grossissements* donne les résultats suivants :

a) *Reticulum.* — Un peu trouble Noyaux gonflés.

b) *Vaisseaux.* — Lésions considérables des artérioles. La tunique interne est irrégulièrement boursouflée, d'apparence spongieuse en certains points. Les cellules endothéliales sont desquamées.

c) *Hématies.* — Le nombre des hématies adultes disséminées dans le parenchyme médullaire est, d'une manière générale, beaucoup plus considérable que normalement. Cette congestion, intense surtout dans les régions périphériques, prend, en certains points où les hématies s'accumulent en amas considérables, le caractère de véritables hémorrhagies.

Quant à l'aspect cytologique de ces globules rouges, il est en général assez peu modifié. La plupart d'entre eux ont la forme et les réactions colorantes des hématies saines. Un certain nombre cependant sont altérés, et prennent l'éosine plutôt que l'orange.

d) *Hématies nucléées.* — Fort nombreuses, elles forment de véritables nids, aux points nodaux du réticulum. La plupart appartiennent au type normoblaste orthochromatique Les figures de division directe et d'expulsion du noyau sont fréquentes, les karyokinèses extrêmement rares. Les mégaloblastes, sans être très abondants, se rencontrent néanmoins en quantité notable et présentent le plus souvent une polychromatophilie basophile accentuée.

e) *Lymphocytes.* Relativement très peu nombreux, ils ne présentent pas d'altérations bien spéciales.

f) *Mononucléaires* — Modifications considérables du noyau. Gonflement du réseau chromatique ; parfois le noyau est trouble et homogène ; dans d'autres cas il est pâle et vésiculeux, la chromatine ramassée en croissant contre la membrane nucléaire.

g) *Polynucléaires.* — Ils sont rares, si l'on compare la préparation avec une coupe de moelle normale, et ceux que l'on rencontre sont extrêmement altérés. Le noyau est presque constamment fragmenté et piknotique. La cellule est parfois à peine reconnaissable.

h) *Myélocytes.* — Les myélocytes neutrophiles sont abondamment proliférés. On rencontre à peu près en égale abondance les deux types de petit myélocyte à granulations denses et à noyau foncé, et de grosse cellule à noyau vésiculeux et à granulations moins serrées. Il existe en assez grand nombre des figures de karyokinèse. On rencontre quelques myélocytes dégénérés.

Les myélocytes éosinophiles sont, eux aussi, augmentés de nombre. Les myélocytes mastzellen sont assez peu abondants.

i) *Cellules basophiles.* — Moyennement proliférées. D'aspect normal. Quelques unes de grande taille (cellules de Türck).

j) *Mégakaryocytes.* — Quelques-uns sont extrêmement lésés. Protoplasma trouble, violacé; noyau parfois à peine perceptible sous forme d'une masse bleu pâle, sans contours nets. D'autres sont mieux conservés.

k) *Débris nucléaires libres.* — Sous forme de petits grains arrondis, bleu foncé, ils sont très nombreux, et en certains points apparaissent comme un semis saupoudrant le champ de la préparation.

l) *Figures macrophagiques.* — Très abondantes. On rencontre en grand nombre des macrophages typiques, grosses cellules bourrées de débris nucléaires et hémoglobiniques, à noyau bleu clair, arrondi ou réniforme, parfois presque complètement dissimulé par les détritus cellulaires qui l'entourent.

Rate. — Poids 1 gr. 3.

Macroscopiquement, rien à noter sinon une extrême diffluence du parenchyme.

Aux *faibles grossissements*, on remarque un aspect congestif analogue à celui que présente la moelle. Des traînées d'hématies, parcourent en tous sens le champ de la préparation, dilacérant les cordons et envahissant la périphérie des follicules. Les follicules sont de grandes dimensions, de coloration assez pâle, et présentent un aspect homogène. Leur volume est augmenté, et leur périphérie est envahie par les hématies, de telle sorte qu'ils semblent se confondre insensiblement avec la pulpe (pseudo-diffusion folliculaire de Gauckler).

L'examen aux *forts grossissements* donne les résultats suivants :

a) *Réticulum.* — Il apparaît en certains points légèrement gonflé et épaissi. Le plasmodium réticulaire présente quelques lésions dégénératives, mais il semble surtout en état de prolifération cellulaire, et montre une activité macrophagique très marquée, sur laquelle nous reviendrons.

b) *Vaisseaux.* — Gonflement de la tunique interne. Quelques points hyalins.

c) *Follicules.* — Nous avons déjà signalé l'envahissement de la périphérie du follicule par les hématies provenant de la pulpe. Nous envisagerons ici plus spécialement l'état des cellules qu'il renferme.

On trouve surtout dans les follicules des cellules à noyau clair et vésiculeux, de dimensions assez considérables. Mais ces éléments sont le plus souvent altérés.

Leur forme est irrégulière, parfois presque étoilée. Dans certains cas, le corps cellulaire fait entièrement défaut. Le noyau est le plus souvent trouble ; parfois en état de dégénérescence piknotique. D'ailleurs, épars dans le follicule, on trouve, à l'état libre de nombreux débris chromatiques.

d) *Pulpe.* — Les sinus sont larges, remplis d'hématies dont beaucoup présentent des contours irréguliers et une coloration rose sale, indices de dégénérescence Les cellules plates qui revêtent la paroi des sinus sont fréquemment en voie de desquamation.

Les cordons de Billroth sont atrophiés, aplatis par la distension des sinus. Ils sont d'ailleurs envahis par les hématies, et pour ce qui est des cellules qu'ils contiennent, présentent des lésions de nécrose analogues à celles que l'on rencontre dans les follicules.

e) *Réaction macrophagique.* — Le nombre des macrophages que l'on voit dans les différentes parties du parenchyme splénique est extrêmement considérable. Ils sont chargés de débris hémoglobiniques et de *tingible korper*. Ils existent à la fois dans les follicules (surtout à la périphérie), et dans les diverses régions de la pulpe. On voit très fréquemment les cellules du plasmodium réticulaire proliférer, et, adhérentes encore par un point à la travée, se charger de débris cellulaires. La desquamation macrophagique de l'endothélium des sinus est, elle aussi, très intense.

f) *Réaction myéloïde.* — On rencontre dans la pulpe un nombre assez grand de normoblastes et quelques myélocytes neutrophiles et éosinophiles.

Enfin il s'y trouve un nombre relativement assez grand de cellules à protoplasma basophile.

g) *Pigment ferrique.* — Nous n'en avons pas trouvé.

Ganglions. — *Aspect macroscopique* normal.

Aux *faibles grossissements*, on remarque des lésions hyperplasiques et congestives extrêmement intenses.

Les follicules, fortement hypertrophiés, forment une couche continue, à l'intérieur de laquelle on voit des amas nombreux de globules rouges. La substance médullaire présente un état congestif très marqué. De plus les cordons sont hypertrophiés.

Les *forts grossissements* montrent des lésions assez comparables à celles de la rate.

Cependant, d'une manière générale, les cellules des follicules sont moins altérées que celles de la rate. La plupart, même à la périphérie, se présentent sous l'aspect d'éléments à noyau clair et à collerette protoplasmique incolore — forme qui chez l'animal normal se rencontre surtout au centre des follicules Il y a assez peu de cellules à type proprement lymphocytaire. Un certain nombre d'éléments sont dégénérés et présentent de la piknose du noyau. Les karyokinèses sont modérément abondantes.

L'activité macrophagique est peut-être plus grande encore que dans la rate. Les grandes cellules bourrées de débris hémoglobiniques et de

tingible körper se rencontrent principalement à la périphérie des follicules, où l'on peut en trouver jusqu'à une vingtaine par champ. On en voit aussi dans les sinus lymphatiques, dans la zône réticulée de la corticale, et dans les cordons de la médullaire. Les cellules du réticulum présentent par places, principalement au niveau de la zône réticulée de la corticale, une prolifération considérable, avec adaptation à la fonction macrophagique.

La préparation est parsemée de débris nucléaires libres. On n'y trouve pas de pigment ferrique.

La réaction myéloïde est assez faible dans le ganglion ; elle se manifeste cependant, et l'on trouve en différents endroits, principalement dans la réticulée corticale, quelques normoblastes et quelques myélocytes neutrophiles.

Il existe d'ailleurs dans le ganglion un nombre assez grand d'éléments éosinophiles, à noyau lobé, ou à noyau arrondi.

En résumé les lésions nécrotiques, quoique très considérables, et se manifestant par des altérations cytologiques diverses et l'abondance des débris nucléaires libres, sont moins intenses, moins massives que dans le cas précédent. On rencontre, dans la moelle comme dans la rate et dans les ganglions, un nombre plus grand d'éléments épargnés, sans que d'ailleurs il soit guère possible d'affirmer que telle ou telle catégorie d'éléments se soit montrée plus particulièrement résistante.

Mais surtout l'organisme a eu le temps de réagir ; il s'est efforcé de se débarrasser des éléments nécrosés ; l'intensité de la macrophagie est en effet ce qui frappe tout d'abord quand on examine les préparations ; elle est intense dans la moelle, mais surtout, ainsi qu'il fallait s'y attendre dans la rate et dans les ganglions, où les cellules réticulaires elles-mêmes et les cellules plates des endothéliums se sont adaptées à la fonction macrophagique.

De plus l'organisme s'est efforcé de compenser ses pertes. Il est à noter d'ailleurs que bien qu'il existe dans la moelle une prolifération évidente des globules rouges à noyau, la réaction neutrophile est proportionnellement plus intense. Dans la rate et dans les ganglions on peut saisir, non seulement une prolifération considérable des éléments lymphoïdes, mais des signes, assez intenses dans la rate, et perceptibles dans les ganglions d'un réveil de l'activité myéloïde.

II. — Injection unique d'une dose non mortelle.

Expérience 6. — Lapin de 2.280 grammes.
29 août.

R. 6.516.000
B. 10.000
H. . . . . 9 3/4 (Malassez)

Poly. neutro. 57
Gr. mono. 2
Mono. 40,3
Eos. 0,6
Mastz. 0,3

Arsénite de potasse, 0 gr. 015

30 août.

R. 5.887.000
B. 11.200
H. 8 1/2

Poly. neutro. 50,8
Gr. mono. 2,6
Mono. 45,3
Eos. 0,6
Mastz. 0,3

31 août.

R. 6.225.000
B. 8.600
H. 8

Poly. neutro. 21
Myélo. neutro. 0,3
Gr. mono. 4
Mono. 73
Eos. 0,3
Mastz. 0
Normobl. 0,3

Quelques mégalocytes polychromatophiles.

1er septembre.

R. 6.587.000
B. 8.800
H. 8 3/4

Poly. neutro. 36
Gr. mono. 3
Mono. 59,3
Eos. 2
Mastz. 2
Cell. basoph. 0,3

3 septembre.

R.	6.175.000
B.	8.800
H.	8 3/4

Poly. neutro	60
Gr. mono	3
Mono	32
Eos	2
Mastz	0,6

Expérience 7. — Lapin de 2.200 grammes.

12 septembre.

R.	6.210.000
B.	5.600
H.	9 (Malassez)

Poly. neutro.	60
Gr. mono.	3
Mono	27,4
Eos	1

Arsénite de potasse : 0 gr. 01

13 septembre.

R.	5.420.000
B.	7.000
H.	8

Poly. neutro.	35
Gr. mono.	2,6
Mono	58
Eos	3

14 septembre.

R.	4.890.000
B.	15.200
H.	7 3/4

Poly. neutro.	72
Myélo. neutro	0,6
F. de trans. neutro.	0,6
Gr. mono.	0,6
Mono	23
Eos	0
Normobl	0,3

Quelques mégalocytes polychromatrophiles.

15 septembre.

R.	4.560.000
B.	7.400
H.	7

Poly. neutro.	84
Gr. mono.	3,3
Mono.	12
Eos.	1

Mêmes caractères cytologiques.

L'animal, pour une raison que nous n'avons pu déterminer, a été incapable de faire les frais de la réparation sanguine. Malgré l'activité myéloïde très perceptible le 14 septembre, le chiffre des hématies a continué à décroître. L'animal est mort brusquement le 16 septembre.

Expérience 8. — Lapin de 1850 grammes.

1er octobre.

R.	5.870.000
B.	9.200
H.	10 (Malassez)

Poly. neutro.	45
Gr. mono.	1,3
Mono.	50
Eos.	1,6
Mastz.	0,6

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

2 octobre.

R.	4.600.000
B.	10.000
H.	8 3/4

Poly. neutro.	33
Gr. mono.	2,6
Mono.	61
Eos.	0
Mastz.	0

3 octobre.

R.	5.250.000
B.	12.200
H.	9

Poly neutro.	47
Myélo. neutro.	1

Gr. mono.	2
Mono	44,3
Eos	2
Cell. basoph.	0,3
Normobl	0,6

Légère polychromatophilie.

4 octobre.

R.	6.100.000
B.	10.000
H.	9 1/2

Poly. neutro	51
Gr. mono.	3,6
Mono	41,6
Eos	1,6
Mastz	1
Normobl	0,3

5 octobre.

R.	6.000.000
B.	9.800
H.	9 3/4

Poly. neutro	61,3
Gr. mono.	4
Mono	33,6
Eos	1
Mastz	0

6 octobre.

R.	5.790.000
B.	9.200
H.	9 1/2

Expérience 9. — Lapin de 1.960 gr.

16 novembre.

R.	5.730.000
B.	22.000

Poly. neutro	62
Gr. mono.	2
Mono.	30
Eos.	1
Mastz.	0,6

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

17 novembre.

R.	4.160.000	
B.	30.000	
Poly. neutro		52
Gr. mono.		1,6
Mono		24
Eos		0,6
Mastz		0,3

Quelques mégalocytes polychromatophiles.
18 novembre.

R.	5.940.000	
B.	23.200	
Poly. neutro.		38
Gr. mono.		1,3
Mono		60,3
Eos		0
Mastz		0

Mêmes caractères cytologiques.
19 novembre.

R.	5.160.000	
B.	30.400	
Poly. neutro.		43
Myélo. neutro		0,3
Gr. mono.		3,6
Mono		49,6
Eos		0,6
Mastz		0,6

20 novembre.

R.	5.690.000	
B.	16.800	
Poly. neutro.		51
Gr. mono.		2,6
Mono		45
Eos		0,6
Mastz		0,3

Expérience 10. — Lapin de 2.280 gr.
27 novembre.

R.	6.780.000
B.	8.600

Poly. neutro.	25
Gr. mono.	1
Mono.	73
Eos.	0,6
Mastz.	0,3

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

28 novembre.

R.	7.760.000
B.	14.200

Poly. neutro.	30
Gr. mono.	1,3
Mono.	65
Eos.	0,3
Mastz.	0
Normobl.	0,3

Polychromatophilie et anisocytose légères.

29 novembre.

R.	6.920.000
B.	29.000

Poly. neutro.	54
Myélo. neutro.	0,6
Gr. mono.	2,5
Mono.	41
Eos.	1
Mastz.	0,3

30 novembre.

R.	6.600.000
B.	15.000

Poly. neutro.	73
Gr. mono.	2
Mono.	25,6
Eos.	0,3
Mastz.	0

Nous n'avons pu, dans ce cas, assister à la baisse globulaire ; au bout de 29 heures, la rénovation sanguine était en pleine activité.

Expérience 11. — Lapin de 2.000 gr.

25 octobre. Midi.

R.	6.400.000
B.	14.200

Poly. neutro.	71
Gr. mono.	2
Mono	24,6
Eos	2
Mastz	0

Arsénite de potasse, 0 gr. 015

25 octobre. 6 heures.

R.	5.600.000
B.	8.400

Poly. neutro.	63
Gr. mono.	0,3
Mono	31
Eos	2
Mastz	0,6
Cell. basoph.	0,3

25 octobre. Minuit.

R.	7.050.000
B.	22.000

Poly. neutro.	66
Myélo. neutro	0,3
Gr. mono.	5
Mono	26
Eos.	1
Mastz	0,3

26 octobre. Midi.

R.	4.750.000
B.	17.000

Poly. neutro.	80
Myélo. neutro	0,6
Gr. mono.	2
Mono	16
Eos	0,3
Mastz	0
Normobl	0,6

Légère ansocytose. Polychromatophilie assez intense.

26 octobre. Minuit.

R.	5.370.000
B.	12.000

Poly. neutro.	78
Gr. mono.	0,6
Mono	15,6
Eos.	1
Mastz	0
Normobl	1

Mêmes caractères cytologiques.

La polyglobulie de la 12e heure semble attribuable à une diarrhée intense et passagère.

L'animal est sacrifié à minuit.

Moelle osseuse. — *Macroscopiquement*, elle présente une consistance ferme, et une couleur lie de vin.

Aux *faibles grossissements*, on note une diminution considérable du nombre et du diamètre des aréoles graisseuses, relativement à l'espace occupé par le tissu médullaire noble. Cette modification est causée, non par des hémorragies ou par un état congestif, mais bien par une véritable multiplication des cellules nucléées, ainsi qu'en témoigne, aux faibles grossissements, la teinte bleu violacé que présente dans son ensemble la préparation. Cette réaction occupe presque toute la surface de section de la moelle. Cependant, il existe, à la périphérie, une étroite zone où la prolifération est moindre, les aréoles graisseuses mieux conservées, et où la préparation présente un aspect plus clair.

L'examen aux *forts grossissements* donne les résultats suivants :

a) *Reticulum conjonctif*. — Pas de lésions apparentes.

b) *Vaisseaux*. — Léger épaississement de la tunique interne des artérioles.

c) *Hématies*. — Le nombre des globules rouges adultes ne semble pas, à première vue, très considérable, comparé à celui des diverses espèces d'éléments nucléés. Cependant les vaisseaux sont remplis d'hématies, et il existe en somme un état congestif qui, pour être masqué par la prolifération cellulaire, n'en est pas moins notable. En aucun point, on ne trouve d'amas de globules d'aspect proprement hémorragiques.

La grande majorité des hématies sont normales quant à leur forme, leur réfringence, et leurs affinités chromatiques.

d) *Hématies nucléées*. — Très abondantes, réunies par amas aux points nodaux du reticulum. La plupart sont des normoblastes typiques, à noyau en tache d'encre, à protoplasma teinté en orange. Il existe un nombre assez grand de mégaloblastes, le plus souvent polychromatophiles. Les figures de division directe et d'expulsion du noyau sont extrêmement fréquentes, les mitoses existent, mais en assez petit nombre.

e) *Mononucléaires*. — Très abondants, ils participent à la prolifération générale. Assez volumineux, présentant un noyau à filament chro-

matique net et bien coloré, et une collerette protoplasmique incolore ou faiblement basophile, ils ne montrent pas de modifications appréciables.

f) *Polynucléaires.* — Pas de modifications appréciables, ni numériques, ni cytologiques.

g) *Myélocytes.* — Les myélocytes à granulations neutrophiles sont nombreux, mais évidemment moins relativement que les normoblastes, ils se présentent sous deux aspects : de grandes cellules à noyau clair et vésiculeux, à granulations peu serrées, et des éléments plus petits, de la taille d'un polynucléaire à noyau foncé et à granulations denses. Ce second type nous a paru le plus fréquent.

Moins abondants que les neutrophiles, les éosinophiles sont cependant assez nombreux, et nettement prolifères. Il en est de même des myélocytes à type mastzellen.

h) *Cellules basophiles.* — Relativement très abondantes.

i) *Mégakaryocytes.* — Assez peu nombreux. Protoplasma d'aspect un peu trouble.

j) *Débris nucléaires libres.* — Fort nombreux en certains points.

k) *Figures macrophagiques.* — Elles sont rares, mais existent pourtant.

Rate. — Poids 1 gr. 47.

Macroscopiquement, rien de particulier.

Aux *faibles grossissements*, hypertrophie notable des follicules. Quelques-uns présentent un centre clair. Leurs limites sont d'une manière générale assez peu précises. La pulpe présente un aspect congestif intense. Les sinus remplis de sang aplatissent les cordons de Billeroth.

Les *forts grossissements* donnent les renseignements suivants :

a) *Vaisseaux.* — Pas d'altérations perceptibles.

b) *Follicules.* — Ils sont en état d'hyperplasie. Dans les centres clairs, on trouve des mononucléaires à noyau pâle, présentant de nombreuses karyokinèses, et à la périphérie de tous les follicules, on rencontre d'une part des éléments de type lymphocytaire banal, mais aussi et surtout des cellules à noyau assez clair et à protoplasma fortement basophile. C'est à peu près exclusivement de cette dernière catégorie d'éléments que sont constitués les follicules sans centre clair. Tous ces éléments sont bien limités, bien colorés, d'aspect sain.

c) *Pulpe.* — Sinus larges, remplis d'hématies ayant toutes leurs propriétés de réfringence et de coloration. L'endothélium est généralement bien perceptible. Les cordons sont aplatis par la distension des sinus. On y trouve surtout des mononucléaires bien développés, et quelques cellules basophiles.

d) *Activité macrophagique.* — Sans être extrêmement intense, elle est nette, et l'on rencontre dans la pulpe un nombre assez grand de macrophages typiques, chargés de débris hémoglobiniques et nucléaires.

e) *Réaction myéloïde.* — Elle est très perceptible dans la pulpe. Les cordons contiennent, mêlés aux mononucléaires un nombre assez considérable de normoblastes, et quelques myélocytes neutrophiles. On rencontre aussi ces formes cellulaires mêlées aux globules rouges des sinus.

Ganglions. — Aux *faibles grossissements*, on note une hypertrophie très marquée des follicules Quelques-uns sont à centre clair ; d'autres sont entièrement foncés, et ce sont eux qui sont les plus volumineux. Par endroits, tout le cortex forme une seule nappe homogène ininterrompue. Dans la substance médullaire, les cordons sont hypertrophiés.

Les *forts grossissements* donnent les renseignements suivants :

Les follicules à centre clair sont en état d'hyperplasie manifeste. La partie claire est formée de mononucléaires à noyau clair et finement réticulé, à collerette protoplasmique incolore. On y rencontre de nombreuses karyokinèses. La périphérie du follicule contient des lymphocytes, et surtout des cellules à protoplasma basophile.

Dans la substance médullaire, les sinus sont élargis ; les cordons contiennent mêlés aux mononucléaires non granuleux quelques normoblastes et des cellules éosinophiles à noyau arrondi ou lobé, et un grand nombre de cellules basophiles. Ces éléments se retrouvent d'ailleurs dans la zone réticulée de la couche corticale.

Il existe donc un certain degré de transformation myéloïde du ganglion.

Quant à l'activité macrophagique, elle est faible.

En résumé les lésions nécrotiques sont faibles, ou plus exactement l'organisme a eu le temps de se débarrasser des éléments altérés par la réaction macrophagique.

En revanche, le processus de rénovation cellulaire est ici en pleine activité. Dans la moelle, il porte surtout sur la série rouge, mais le nombre des myélocytes, s'il est diminué relativement à celui des normoblastes est évidemment augmenté d'une manière absolue. Dans la rate et dans les ganglions l'hyperplasie folliculaire est très marquée et donne surtout des cellules à protoplasma basophile. D'autre part la pulpe de la rate, et, à un degré plus faible, les ganglions sont le siège d'une réaction myéloïde des plus nettes.

Expérience 12. — Lapin de 1.970 gr.

3 nov. 1 h. de l'après-midi.

R.	5.630.000
B.	8.700

Arsénite de potasse, 0 gr. 02

3 novembre. 3 heures.

R.	5.220.000
B.	6.200

On voit que, au bout de deux heures, la chute globulaire et leucocytaire est sensible.

Expérience 13. — Lapin de 3.330 gr.

15 octobre. 11 heures du matin.

R.	6.970.000
B.	7.800
Poly. neutro.	48
Gr. mono.	1,3
Mono	48,6
Eos.	1
Mastz	0,6

Arsénite de potasse, 0 gr. 02

15 octobre. 5 heures.

R.	6.090.000
B.	5.000
Poly. neutro.	57,3
Gr. mono.	2
Mono	40,6
Eos	0
Mastz	0

16 octobre.

R.	7.410.000
B.	20.600
Poly. neutro.	72
Myélo. neutro	0,6
F. de trans. neutro	1,3
Gr. mono	1
Mono	24,6
Eos	0,3
Mastz	0

Rares mégalocytes polychromatophiles.

17 octobre.

R.	5.540.000
B.	6.400
Poly. neutro.	66
Gr. mono.	7,6
Mono	52,3

Eos	0
Mastz	0

Mêmes caractères cytologiques.

20 octobre.

R.	7.220.000
B.	20.600

Poly. neutro.	43,6
Myélo. neutro	2,6
Gr. mono.	43
Mono	1,6
Eos	1
Cell. basoph.	1,6
Normolb	2

Polychromatophilie et anisocytose très notables.

21 octobre.

R.	7.100.000
B.	22.400

Poly. neutro.	65,3
F. de trans. neutro	0,3
Gr. mono.	2
Mono	30,3
Eos	1
Mastz	0,6

22 octobre.

R.	6.050.000
B.	30.500

Poly. neutro.	78,3
Gr. mono.	1
Mono	19,3
Eos	1
Mastz	0,3

Evolution très singulière. Après avoir immédiatement baissé après l'injection, le nombre des globules est monté (l'animal n'a pas présenté de diarrhée à ce moment), et l'abaissement maximum n'a eu lieu que le 4e jour; puis est survenue la réparation globulaire, accompagnée de myélémie.

Expérience 14. — Lapin de 3.000 grammes.

4 août. 10 h. du matin.

R.	6.340.000
B.	8.800

Poly. neutro.	62
Gr. mono.	2,6
Mono.	30,3
Eos	2
Mastz	1,3

Arsénite de potasse, 0 gr. 02

4 août. 5 henres.

R.	5.740.000
B.	6.400

Poly. neutro.	48
Gr. mono.	3
Mono.	47
Eos	0,6
Mastz	0,3

5 août. 2 heures.

R.	5.800.000
B.	13.000

Poly. neutro.	71
Myélo. neutro	0,3
Gr. mono.	2,6
Mono	21,3
Eos	2
Mastz	0,6
Normobl.	0,3

Quelques mégalocytes polychromatophiles.

6 août. 11 heures.

R.	6.450.000
B.	12.600

Poly. neutro.	68,6
Gr. mono.	3
Mono	24,3
Eos.	2
Mastz.	0
Cell. basoph.	0,3

7 août. 10 heures.

R.	6.280.000
B.	10.200

Poly. neutro.	54
Gr. mono.	4

Mono	37,3
Eos	1,3
Mastz	0,6

Expérience 15. — Lapin de 2.675 grammes.

Injection de 0 gr. 015 d'arsénite de potasse (pas d'examen de sang).

Animal sacrifié 43 heures après l'injection.

Moelle osseuse. — Réaction intense.

Augmentation considérable du nombre des normoblastes. Quelques mégaloblastes.

Mais surtout, prolifération extrêmement marquée des myélocytes neutrophiles.

Assez nombreux myélocytes éosinophiles et mastzellen.

Nombreuses cellules basophiles.

Rate. — Hypertrophie vraie et en même temps pseudo diffusion hémorragique des follicules. Evolution des cellules folliculaires vers le type basophile moins fréquente que dans l'observation 11.

Pulpe congestive, aplatissement et envahissement hématique des cordons.

Macrophagie intense.

Ganglions. — Hyperplasie folliculaire avec production de lymphocytes et de cellules basophiles.

Pas de réaction myéloïde.

Macrophagie moyenne.

Expérience 16. — Lapin de 3.000 gr.

22 juillet.

R.	6.330.000
B.	8.800

Arsénite de potasse, 0 gr. 02

23 juillet.

R.	5.200.000
B.	14.000

24 juillet

R.	6.240.000
B.	22.000

L'animal est sacrifié au bout de 39 heures.

Lésions identiques à celles de l'observation 11.

La réaction neutrophile de la moelle est peut-être un peu plus marquée.

Nombreuses cellules basophiles dans la pulpe splénique.

III. — Doses répétées.

Expérience 17. — Lapin de 2.900 gr.
24 octobre 11 h. 1\2 du matin.

R.	6.810.000
B.	11.000
H.	90 (Tallqvist)

Poly. neutro.	50.
Gr. mono	1,5
Mono	47,5
Eos.	0,5
Mastz	0,5

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

24 octobre 2 heures.

R.	6.570.000
B.	16.200
H.	90

Poly. neutro	72,3
Myélo. neutro	0,3
F. de tr. neutro	0,3
Gr. mono.	1
Mono	26
Eos.	0,3
Mastz	0,3
Normobl	0,3

25 octobre.

R.	6.220.000
B.	13.000
H.	85

Poly. neutro	62,3
Myélo. neutro.	0,6
F. de trans. neutro	0,3
Gr. mono	1,6
Mono	32,3
Eos	0,6
Mastz	1,6
Cell. basoph	0,3
Normobl	0,3

Nombreux polynucléaires en histolyse.
Quelques mégalocytes polychromatophiles.

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

26 octobre.

R.	5.890.000
B.	9.200
H.	85

Poly. neutro	63,6
F. de trans. neutro.	0,3
Gr. mono	1,6
Mono	33
Eos.	0,6
Mastz	0,3

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

27 octobre.

R.	5.520.000
B.	13.000
H.	85

Poly. neutro	80,3
Myélo. neutro	1
F. de trans. neutro.	0,6
Gr. mono	0,6
Mono	13
Eos.	2,6
Myélo. éos	0,3
Normobl	0,6
Mégalobl	0,3

Nombreux leucocytes (poly et mono) en histolyse.
Anisocytose et polychromatophilie légère.

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

28 octobre.

R.	4.940.000
B.	23.000
H.	80

Poly. neutro	65,3
Myélo. neutro	1,6
F. de trans. neutro.	1,3
Gr. mono	0,6
Mono	26,3

Eos	0,6
Mastz	0,3
Cell. basoph	1,3

Mêmes caractères cytologiques.
Diarrhée, œdème des oreilles. Pas d'injection.
29 octobre.
Pas d'injection.
30 octobre.

R.	5.310.000
B.	11.600
H.	85

Poly. neutro	59,3
Myélo. neutro	0,3
F. de trans. neutro	0,3
Gr. mono	1
Mono	37,3
Eos	1
Mastz	0,3
Cell. basoph	0,3

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

31 octobre.
Pas d'injection.
1er novembre.

R	4.740.000
B.	14.000
H.	80

Poly. neutro	64,3
Myélo neutro	1,3
F. de trans. neutro	1,3
Gr. mono	1,6
Mono	31
Eos	0,6
Mastz	0
Cell. basoph	0,3

Anisocytose et polychromatophilie notable.
La cellule basophile observée présentait le type dit de Türck.

Arsénite de potasse, 0 gr. 01

2 novembre.
Pas d'injection.
3 novembre.

R.	3.550.000
B.	14.000
H.	70

Poly. neutro.	70
Myélo. neutro.	1
Gr. mono.	2,6
Mono.	20,3
Eos.	0,3
Cell. basoph.	1
Normobl.	3

Anisocytose et polychromatophilie. Macrocytes et myerocytes. Poïkilocytose légère.

Arsénite de potasse, 0 gr. 01.

5 novembre.

Pas d'injection.

6 novembre.

R.	3.590.000
B.	15.600
H.	65

Même caractère cytologique.

Poly. neutro.	80
Myélo. neutro.	0,6
Gr. mono.	1
Mono.	12
Eos.	2
Mastz.	0.3
Cell. basoph.	0,6
Normobl.	2,6

L'animal est sacrifié.

Il a absorbé en 14 jours 9 centigrammes d'arsénite de potasse sans autres troubles que de l'amaigrissement, quelques crises de diarrhée, et, à la fin, une légère parésie du train postérieur.

Notons chez lui la polynucléose croissante, et la myélémie à peu près continue. La réaction myéloïde a été très précoce (quelques heures après la première injection).

Moelle osseuse. — Macroscopiquement, couleur lie de vin et résistance assez ferme.

Aux *faibles grossissements*, elle apparaît en état de réaction totale. Il n'y a plus trace d'aréoles graisseuses. Tout le tissu médullaire se présente comme un parenchyme compact et homogène. Il n'y a ni hémor-

rhagies, ni même de congestion bien marquée, et la couleur bleue que la coupe présente dans son ensemble fait prévoir l'abondance des éléments nucléés.

L'examen *aux forts grossissements* donne les renseignements suivants :

a) *Réticulum*. — Il présente un œdème très intense. Ses filaments sont transformés en travées épaisses, colorées en rose pâle par l'éosine. Les noyaux paraissent assez peu altérés.

b) *Vaisseaux*. — Léger épaississement de la tunique interne. Augmentation du tissu conjonctif périvasculaire.

c) *Hématies*. — Le nombre des hématies adultes n'est pas très considérable. Quelques-unes sont altérées (éosinophilie et perte de la réfringence).

d) *Hématies nucléées*. — Très nombreuses, elle appartiennent le plus souvent au type normoblastique ; elles présentent assez souvent un certain degré de polychromatophilie. On rencontre une quantité assez grande de mégaloblastes, à protoplasma violacé, en général, et quelques microblastes. Les figures de division directe ou karyokinétique sont fréquentes.

e) *Mononucléaires*. — Très nombreux, ils se présentent sous un aspect normal : protoplasma incolore, et noyau à réseau chromatique élégant. Karyokinèses abondantes.

f) *Polynucléaires*. — Bien que leur quantité soit relativement diminuée par rapport à celles des cellules non adultes, ils sont cependant nombreux et en général d'apparence normale. On rencontre un nombre assez grand de polynucléaires éosinophiles.

g) *Myélocytes*. — Bien que le rapport de nombre entre les globules rouges à noyau et les myélocytes soit modifié au bénéfice des globules rouges, relativement à une moelle normale, les myélocytes neutrophiles n'en restent pas moins sensiblement plus abondants que les hématies nucléées. C'est dire qu'ils sont considérablement proliférés. C'est le type jeune : gros myélocyte à noyau vésiculeux, qui est le plus fréquent. Il existe donc une intense réaction neutrophile. Les myélocytes éosinophiles et mastzellen, sont également plus abondants que sur une moelle normale.

h) *Cellules basophiles*. — Elles sont ici extrêmement abondantes. D'assez petite taille en général, constituées par un noyau vésiculeux finement réticulé bordé par une mince lisière de protoplasma bleu foncé, on voit chez quelques-unes d'entre elles le corps protoplasmique s'élargir considérablement. L'élément prend alors le type cellule de Türck.

h) *Mégakaryocytes*. — Nombreux et d'aspect normal.

i) *Figures macrophagiques*. — Assez nombreux, les macrophages con-

tiennent surtout des débris hémoglobiniques. Les fragments nucléaires, libres ou phagocytés, sont rares.

j) *Pigment ferrique.* — Il en existé un nombre assez grand d'amas de petites dimensions.

Rate. — Poids : 1 gr. 77.

Macroscopiquement, rien de particulier, consistance assez ferme.

Aux *faibles grossissements*, l'organe présente un aspect tout à fait spécial.

C'est une rate congestive, et l'espace occupé par les éléments leucocytaires est fortement diminué au profit de celui qu'occupent les globules rouges. A première vue il semble que les follicules soient isolés les uns des autres. Mais la pulpe est parcourue par un grand nombre de minces tractus de coloration bleue, qui représentent les cordons de Billroth aplatis par la distension des sinus, mais respectés et non fragmentés. En un mot, pour adopter la terminologie de Gauckler, il s'agit d'une rate congestive à type angiome, non à type hématome.

Les follicules, bien délimités, et autour desquels les travées cordonales se disposent concentriquement, ne présentent pas de centre clair.

L'examen aux *forts grossissements* donne les résultats suivants :

a) *Vaisseaux.* — Par places, un peu d'épaississement de la tunique interne.

b) *Follicules.* — Ils sont en état d'hyperplasie diffuse. La plupart des cellules qui les constituent sont du type lymphocytaire (petit noyau très coloré, collerette protoplasmique imperceptible). A la périphérie, quelques cellules à noyau vésiculeux et à protoplasma basophile. Au centre, on trouve encore un certain nombre de grands mononucléaires clairs. Epars dans le follicule, quelques éléments ratatinés, piknotiques, et quelques *tingible körper*. Les karyokinèses ne sont pas très fréquentes

Le reticulum du follicule est manifestement hypertrophié ; et l'on voit, surtout vers la périphérie, de larges bandes de tissu conjonctif jeune dissocier les amas de cellules folliculaires. Cette sclérose de la périphérie du follicule explique un fait en apparence paradoxal, et évident sur cette préparation. C'est que malgré la congestion pulpaire énorme que nous allons décrire, le follicule ne s'est pas laissé envahir par les hématies. Seul le renforcement de sa trame conjonctive nous paraît pouvoir rendre compte de cette résistance anormale.

c) *Pulpe.* — Les sinus sont larges, béants, bourrés d'hématies L'endothélium est le plus souvent bien conservé.

Parmi les cordons, les uns ont un volume à peu près normal. Mais la grande majorité, aplatis par les sinus distendus, sont réduits à une mince cloison cellulaire revêtue par l'endothélium sinusien.

C'est au niveau de ces cordons que l'on observe à leur maximum les

lésions d'ordre scléreux. La charpente des cordons est constituée non plus par un réticulum délicat, mais par de véritables cellules conjonctives soit jeunes – ovoïdes à noyau clair, — soit plus avancées dans leur évolution — fusiformes à noyau linéaire et foncé. Il est d'ailleurs rare que ce tissu fibreux soit assez adulte pour se colorer franchement en rouge rubis par le Van Gieson. Ajoutons que la pulpe est parcourue par des tractus extrêmement minces dans lesquels il n'existe plus de cellules lymphoïdes mais uniquement quelques éléments conjonctifs revêtus de l'endothélium.

d) *Réaction macrophagique.* — Assez rares dans les follicules, où ils n'existent guère qu'à la périphérie, les macrophages sont au contraire extrêmement abondants dans la pulpe, où on les trouve surtout dans les sinus. L'endothélium en bien des points donne par prolifération des cellules à propriétés macrophagiques. L'adaptation à ce rôle des cellules du réticulum cordonal est très peu prononcée. Il semble que leur évolution conjonctive les rende peu propres à la fonction phagocytaire.

Ajoutons que la grande majorité des macrophages renferment à peu près exclusivement des débris hémoglobiniques. Les tingibles Körper, soit libres, soit intra-cellulaires sont rares.

e) *Pigment ferrique libre.* — Il en existe dans la pulpe des amas nombreux et abondants.

f) *Transformation myéloïde.* — Très nette. On trouve, à la périphérie des follicules, et surtout dans les sinus de la pulpe un nombre assez grand de normoblastes, quelques myélocytes neutrophiles et de plus rares myélocytes éosinophiles.

Les cellules basophiles éparses dans les sinus sont relativement abondantes. Il n'est pas de champ où l'on n'en trouve quelques-unes.

Ganglions. — Aux *faibles grossissements*, on note une hypertrophie très intense des follicules qui sont confondus en une nappe homogène occupant tout le cortex. Il n'y a plus de centres clairs perceptibles.

Dans la substance médullaire, les cordons sont notablement hypertrophiés.

Aux *forts grossissements* on constate qu'il existe à la partie centrale de la nappe folliculaire un assez grand nombre de mononucléaires à noyau finement réticulé et à protoplasma clair. Vers la périphérie on observe des éléments du type lymphocytaire, mais aussi un grand nombre de cellules à protoplasma fortement basophile, souvent de grande taille, du type cellule de Türck.

Dans la pulpe, les cordons contiennent à côté des cellules du type lymphoïde proprement dit, un grand nombre de grandes cellules basophiles, quelques myélocytes neutrophiles et une quantité relativement considérable d'éosinophiles à noyau arrondi ou à type polynucléaire. Des

éléments de même nature se rencontrent également en divers points de la réticulée du cortex.

La réaction macrophagique est assez faible.

Foie. — Pas de pigment ferrique.

En résumé les organes hématopoïétiques présentent les caractères suivants :

Les lésions d'ordre nécrotique semblent assez peu prononcées. Il semble y avoir une véritable accoutumance de l'organisme à l'action du poison.

L'activité macrophagique s'est régularisée. Au lieu de trouver, comme dans les cas d'intoxication aiguë des macrophages à peu près également disséminés dans les divers organes hématopoïétiques, on n'en rencontre guère ici que dans la rate, où leur nombre est très grand. Cet organe n'a d'ailleurs pu éliminer tous les détritus hémoglobiniques qui le surchargent, et présente en conséquence un état marqué d'infiltration pigmentaire. On rencontre d'ailleurs quelques amas ferriques dans la moelle, témoins probables de l'activité macrophagique dont ce tissu a été le siège au début de l'intoxication.

L'infiltration pigmentaire produit sur le tissu splénique une irritation à laquelle la rate réagit par un processus scléreux, déjà très perceptible dans ce cas.

Quant aux phénomènes de rénovation cellulaire, ils sont très actifs. La moelle est en état de prolifération massive, normoblastique et neutrophile. Dans la rate et dans les ganglions, la prolifération des cellules du type lymphoïde proprement dit est évidente, mais on constate principalement — en dehors d'une réaction myéloïde typique produisant des hématies et des leucocytes granuleux — une production extrêmement abondante de cellules à protoplasma basophile non granuleux.

Expérience 18. — Lapin de 2.000 gr.

30 mai.

R.	5.940.000
B.	8.900
H.	100 (Tallqvist)

Arsénite de potasse, 0 gr. 004 par jour

4 juin.

R.	5.400.000
B.	10.200
H.	100

10 juin.

R.	5.320.000
B.	11.200
H.	80

17 juin.

R.	3.600.000
B.	33.000
H.	65

L'animal est malade, infecté : il meurt le 19 juin.

Expérience 19. — Lapin de 3.100 gr.

8 mai.

R.	6.640.000
B.	8.400
H.	100 (Tallqvist)

Poly. neutro.	48
Gr. mono.	3
Mono	43
Eos	1,3
Mastz	0,6

Arsénite de potasse 0 gr. 003 par jour.

12 mai.

R.	6.810.000
B.	12.200
H.	100 (1)

Poly. neutro.	41,3
Gr. mono.	1,6
Mono	52,6
Eos.	3
Mastz	0

15 mai.

R.	6.340.000
B.	10.000
H.	100

Poly. neutro.	52,3
Gr. mono.	4

1. Le sang était d'une couleur plus foncée que la teinte 100 du Tallqvist. Malheureusement cet hémochromomètre ne porte pas d'indications supérieures à 100.

Mono.	29
Eos.	2,3
Mastz.	0,6

18 mai.

R.	5.930.000
B.	14.000

Poly. neutro.	54
Gr. mono.	2,3
Mono.	29,6
Eos.	1,6
Mastz.	0,3

22 mai.

R.	5.910.000
B.	13.400
H.	100

Poly. neutro.	50,3
Gr. mono.	2,6
Mono.	46
Eos.	0,3
Mastz.	0,3
Normobl.	0,3

28 mai.

R.	5.100.000
B.	10.200
H.	90

Poly. neutro.	62
Myélo. neutro.	0,3
Gr. mono.	2
Mono.	34
Eos.	1,6
Mastz.	0

3 juin.

R.	4.680.000
B.	19.600
H.	85

Poly. neutro.	73
F. de trans. neutro.	0,6
Gr. mono.	3,6
Mono.	20

Eos	1
Mastz	0,3
Normobl	0,6

Quelques mégalocytes polychromatophiles.
La dose quotidienne est portée à 0 gr. 004.
8 juin.

R.	3.900.000
B.	18.000
H.	70

Poly. neutro.	68
Myélo. neutro	0,3
F. de trans. neutro.	0,6
Gr. mono.	4
Mono	23
Eos	3,6
Mastz	0,6
Cell. basoph.	0,6
Normobl	0,6

Mêmes caractères cytologiques.
11 juin.

R.	3.600.000
B.	14.200
H.	65

Poly. neutro.	65
F. de trans. neutro.	3,3
Gr. mono.	4
Mono	32,3
Eos	2
Mastz	0,6
Cell. basoph.	1
Normobl	0,3

Mêmes caractères cytologiques.
Observation interrompue.

Expérience 20. — Lapin de 3.700 grammes.
7 août.

R.	5.570.000
B.	12.000
H.	100 (Tallqvist)

Poly. neutro.	64
Gr. mono.	1,5
Mono.	32,5
Eos.	1,5
Mastz.	0,5

Injections quotidiennes de 0 gr. 0025 d'arsénite de potasse.

10 août.

R.	6.120.000
B.	25.000
H.	100

Poly. neutro.	39
Gr. mono.	2,6
Mono.	55
Eos.	0,6
Mastz.	0,3

15 août.

R.	5.260.000
B.	39.400
H.	80

Poly. neutro.	61
Myélo. neutro.	0,3
Gr. mono.	4,6
Mono.	30
Eos.	1,6
Mastz.	0,3

20 août.

R.	5.680.000
B.	25.600
H.	70

Poly. neutro.	43
Myélo. neutro.	0,3
Gr. mono.	2
Mono.	53
Eos.	0,3
Mastz.	0,3

30 août.

R.	5.840.000
B.	7.200
H.	70

Poly. neutro.	62
Gr. mono.	4,3
Mono	30,3
Eos	1,6
Mastz	0,6
Cell. basoph.	0,6

La dose quotidienne est portée à 0 gr. 005.

17 septembre.

R.	5.650.000
B.	7.000
H.	70

Poly. neutro.	60
Gr. mono.	3
Mono	36,6
Eos	1
Mastz	0

27 septembre.

R.	5.540.000
B.	19.600
H.	70

Poly. neutro.	49
Gr. mono.	1
Mono	47,3
Eos.	0,3
Mastz	0
Normobl	0,3

15 octobre.

R.	4.680.000
B.	13.000
H.	65

Poly. neutro.	58,3
Gr. mono.	1
Mono	39,3
Eos.	0,6
Mastz	0,3
Normobl	0,3

Quelques mégalocytes polychromatophiles.

20 octobre.

R.	3.620.000
B.	9.000
H.	60

Poly. neutro.	68
Myélo. neutro	1,3
F. de trans. neutro	0,3
Gr. mono.	2
Mono.	25,3
Eos	2
Mastz.	0
Normobl.	0,3

Anisocytose et polychromatophilie très nettes.
Très légère poïkilocytose.
28 octobre.

R	2.165.000
B.	8.600
H.	50

Poly. neutro	74
Myélo. neutro	0,3
Gr. mono.	0,6
Mono	28
Eos.	0,3
Mastz	0,3
Cell. basoph.	0,6
Normobl	0,6

Polychromatophilie et anisocytose intenses. Poïkilocytose nette.
1er novembre.

R.	2.100.000
B.	6.200
H.	50

Poly. neutro.	79,6
Myélo. neutro	0,3
Gr. mono.	0,3
Mono	17,3
Eos.	0,3
Cell. basoph.	0,3
Normobl	0,6

Mêmes caractères cytologiques.

5 novembre.

R.	2.070.000
B.	8.200
H.	55

Poly. neutro.	73
F. de trans. neutro.	0,3
Gr. mono.	1
Mono.	24,6
Eos.	0,6
Mastz.	0,3
Normobl.	0,6

Mêmes caractères cytologiques.

12 novembre.

R.	2.080.000
B.	5.000
H.	55

Poly. neutro.	74
Myélo. neutro.	0,3
Gr. mono.	0,6
Mono.	19
Eos.	3
Cell. basoph.	1
Normobl.	2

Mêmes caractères cytologiques. Poïkilocytose extrêmement marquée.

Le lapin, sacrifié à ce moment, avait maigri de 780 grammes.

Dans cette observation, on remarque la première période d'ascension du taux globulaire, puis l'anémie progressive avec myélémie et polynucléose progressive. Dans la dernière période, la valeur globulaire était légèrement supérieure à l'unité. A ce moment également, nous avons observé des déformations globulaires très marquées.

Moelle osseuse. — *Macroscopiquement*, elle est d'une couleur lie de vin, et d'une consistance assez ferme.

Aux *faibles grossissements*, réaction totale, homogène ; le tissu médullaire paraît plus que dans les cas déjà étudiés, transformé en un parenchyme serré et dense. Les aréoles graisseuses ont complètement disparu.

Il n'y a pas de congestion apparente, et l'aspect de la préparation montre qu'il s'agit d'une prolifération des éléments nucléés, non d'une augmentation simple de la teneur en hématies adultes.

L'examen aux *forts grossissements* donne les renseignements suivants :

a) Reticulum. — Il est fortement œdématié par places, et présente en ces points un aspect trouble, avec tuméfaction des filaments. Ailleurs il est à peu près normal.

b) Vaisseaux. — Epaississement considérable de la tunique interne des artérioles Multiplication des noyaux dans la tunique externe. Début de sclérose jeune péri-artérielle.

c) Hématies. — A part celles que l'on trouve dans la lumière des vaisseaux, elles sont assez peu abondantes, disséminées dans le parenchyme, et ne forment pas d'amas.

d) Hématies nucléées. — Bien que l'énorme prolifération des éléments blancs les fasse paraître relativement peu abondantes, elles n'en sont pas moins en très grand nombre, groupées par amas considérables. D'aspect cytologique normal, elles présentent d'assez nombreuses divisions directes, et quelques mitoses. Les mégaloblastes sont nombreux, le plus souvent polychromatophiles, et fréquemment en voie de division karyokinétique.

e) Polynucléaires. — Abondants, surtout à la périphérie, où ils forment en certains points des amas considérables.

f) Myélocytes. — La réaction neutrophile est excessivement intense. C'est elle qui l'emporte de beaucoup. En certains endroits, les myélocytes neutrophiles sont en énorme majorité. On rencontre à peu près en égale abondance, l'une ou l'autre espèce prédominant suivant le point considéré, le gros myélocyte à noyau vésiculeux et le petit myélocyte à noyau contracté. Très abondantes karyokinèses.

Les myélocytes ésinophiles et à type mastzelle ne sont pas très nombreux.

g) Cellules basophiles. — Extrêmement nombreuses ; à vrai dire un grand nombre des mononucléaires de la moelle ont un protoplasma plus ou moins nettement basophile. En plus, on rencontre en quantité considérable la cellule basophile proprement dite et sa variété à noyau clair et à corps protoplasmique de grandes dimensions, la cellule de Türck.

h) Mégakaryocytes. — Nombreux, et en général d'aspect normal.

i) Débris nucléaires libres. — Extrêmement rares.

j) Figures macrophagiques. — Très rares.

k) Pigment ferrique. — Il en existe, mais en petite quantité.

Rate. — Poids 1 gr. 50.

Macroscopiquement, rien de particulier, consistance ferme.

Aux *faibles grossissements*, on est frappé des modifications suivantes : Le tissu conjonctif est très abondant. On sait combien il est peu

développé dans la rate normale du lapin, où les travées conjonctives émanées de la capsule sont parfois à peine perceptibles. Ici au contraire ces travées sont nombreuses, épaisses, vivement colorées en rouge par le Van Gieson. D'autres plaques conjonctives apparaissent dans le parenchyme, principalement autour des artères. La capsule elle-même est épaissie.

Les follicules sont de petite taille, sans centre clair ; ils semblent moins nombreux que sur une rate normale.

La pulpe contient une quantité considérable d'amas gros et petits de pigment ferrique, facilement visibles à ces grossissements. Sa structure apparaît assez peu nettement, et la délimitation des sinus et des cordons est difficile.

Les *forts grossissements* donnent les résultats suivants :

a) *Vaisseaux.* — La tunique interne est proliférée, épaissie, avec des points d'aspect hyalin. Dans la tunique externe, les noyaux sont abondants, et il y a constamment autour de l'artère une couche épaisse de tissu conjonctif, colorable ou non par la fuchsine.

b) *Follicules* — Leur atrophie est évidente. De petite taille, comme nous l'avons déjà remarqué, les cellules qu'ils contiennent sont peu serrées et laissent voir dans leur intervalle les mailles d'un réticulum manifestement hyperplasié. La plupart de ces éléments sont de petits mononucléaires à collerette protoplasmique imperceptible. Quelques-uns, à la périphérie surtout ont un corps protoplasmique plus développé, et basophile. La limite du follicule est d'ailleurs assez peu nette.

c) *Pulpe.* — Elle présente un aspect très spécial. Il n'y a pas de distension notable des sinus ni d'aplatissement des cordons de Billroth. Les deux systèmes ont conservé des rapports normaux, au moins en ce qui concerne leurs dimensions respectives. Mais ces dimensions mêmes sont amoindries ; l'épaisseur des cordons, comme le calibre des sinus semblent diminués, et l'on compte, dans un champ de microscope plus de sinus et plus de cordons que normalement. D'autre part les cordons eux-mêmes semblent plus richement ramifiés et anastomosés que sur une rate saine. Il semble donc à première vue qu'il s'agisse d'une véritable hyperplasie numérique des cordons.

Mais, en réalité, ces cordons, en apparence hyperplasiés, renferment un nombre assez faible d'éléments d'aspect proprement lymphoïde. Ils sont constitués en grande partie par du tissu conjonctif jeune (cellules ovoïdes à noyau allongé clair) ou presque adulte (cellules fusiformes à noyau mince et foncé). Les travées qui cloisonnent la cavité des sinus sont même souvent exclusivement composées d'une mince lame conjonctive sur laquelle s'appliquent les endothéliums. Il s'agit en somme, non d'une hyperplasie numérique mais d'un processus de sclérose fine ana-

logue à celui qui existait dans le cas précédent, mais beaucoup plus avancé. Ces tractus conjonctifs viennent d'ailleurs se fusionner pour former les travées perceptibles aux faibles grossissements, travées constituées de tissu fibreux dense et qui, nous l'avons vu, émanent de la capsule ou irradient du pourtour des vaisseaux.

d) *Activité macrophagique* — Le nombre des macrophages que l'on rencontre dans la pulpe est extrêmement considérable. On les trouve à la fois dans les cordons et dans les sinus. Ils sont à peu près tous bourrés de débris hémoglobiniques plus ou moins altérés. Les figures de leucolyse (*tingible körper*, etc.) sont exceptionnelles.

e) *Pigment ferrique libre*. — Extrêmement abondant. La pulpe splénique en est littéralement bourrée. On retrouve à la fois dans la pulpe et dans les sinus, voire même en petite quantité dans les follicules. Il apparaît sous formes d'amas de grosseur variable, mais qui atteignent parfois des dimensions très considérables.

f) *Réaction myéloïde*. — Assez intense dans la pulpe. Mais les globules rouges nucléés ne sont pas abondants. Les myélocytes neutrophiles sont au contraire très nombreux. Enfin il existe dans la pulpe un nombre très considérable de cellules neutrophiles.

Ganglions. — Ils sont en général assez gros.

Aux faibles grossissements les follicules sont hyperplasiés et forment une masse continue dans le cortex. Dans la substance médullaire, les cordons sont hypertrophiés.

Aux *forts grossissements*, on voit que les cellules folliculaires sont de petits mononucléaires à noyau réticulé, qui vers la périphérie tendent à se rapprocher du type lymphocytaire. A ces éléments se mêlent un certain nombre de grandes cellules basophiles, quelques-unes à noyau foncé, mais la plupart à noyau clair, cellules de Türck proprement dites.

Dans la substance médullaire, les cordons sont constitués surtout de cellules du même type que celles des follicules, mais outre les éléments basophiles, il vient s'y mêler un nombre assez considérable de cellules de la série myéloïde : quelques normo et mégalablastes, surtout des myélocytes neutrophiles et quelques éosinophiles. On rencontre également ces éléments dans les sinus.

Il existe d'ailleurs, dans la zone réticulée de la corticale des amas myéloïdes, situés surtout au point de contact de deux follicules voisins.

Les macrophages sont assez peu abondants : on les rencontre principalement au pôle médullaire des follicules. Ils ne contiennent guère que des débris hémoglobiniques.

On trouve quelques amas de pigments ferriques libres.

Foie. — Pas de pigment ferrique.

En résumé, la réaction médullaire est dans ce cas orientée surtout

dans le sens neutrophile. Le tissu myéloïde que l'on trouve dans la rate et dans les ganglions offre le même caractère.

Il existe cependant dans la moelle une prolifération notable des hématies nucléées. Les mégaloblastes sont dans ce cas assez nombreux.

La fonction macrophagique semble, ici encore, s'être à peu près exclusivement cantonnée dans la rate.

Dans tous les organes la pullulation des cellules basophiles est extrêmement marquée, la forme dite de Türck est fréquente.

La rate, bourrée de pigment ferrique, présente un degré avancé de sclérose pulpaire avec atrophie des follicules.

Expérience 21. — Cobaye de 500 gr.

10 octobre.

R.	5.430.000
B.	10.800

Liqueur de Boudin, 3 gouttes par jour, mêlée aux aliments.

30 octobre.

Pas de numération.

Poly. neutro.	35,3
Gr. mono.	0,3
Mono.	59
Eos.	2,6
Mastz.	2,3

3 novembre.

R.	6.520.000
B.	31.000
Poly. neutro.	27
Gr. mono.	3,6
Mono.	63
Eos.	4
Mastz.	1,3

L'animal ayant maigri de 80 gr. l'administration de liqueur de Boudin est interrompue.

11 novembre.

R.	6.450.000
B.	9.600
Poly. neutro.	46
Myélo. neutro.	0,3
F. de trans. neutro.	0,3
Gr. mono.	1
Mono.	46

Eos.	4
Mastz.	0,3

La liqueur de Boudin est reprise aux mêmes doses.

17 novembre.

R.	5.160.000
B.	39.600
Poly. neutro.	38,3
Myélo. neutro	0,3
Gr. mono.	0,6
Mono.	57
Eos.	2,3
Mastz.	1

28 novembre.

R.	4.550.000
B.	15.600
Poly. neutro.	10
Gr. mono.	1
Mono.	84,3
Eos.	3,6
Normobl.	2,3

L'animal a presque repris son poids initial (480 gr.).

30 novembre.

R.	5.360.000
B.	21.600
Poly. neutro.	45
Gr. mono.	1,6
Mono.	40
Eos.	9,3
Mastz	3,3
Normobl.	0,3

26 décembre.

R.	3.830.000
B.	12.000
Poly. neutro.	51,6
Gr. mono.	1,3
Mono.	45,3
Eos.	1
Mastz	0,3
Normobl.	0,3

Expérience en cours.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER 7

Méthode d'expérimentation 7

I. — Intoxication mortelle. 8

1° Action sur le sang 9

Globules rouges 9

Globules blancs 9

2° Action sur les organes hématopoïétiques . . . 10

II. — Intoxication aiguë non mortelle. 13

1° Action sur le sang. 14

Globules rouges 14

Globules blancs 17

2° Action sur les organes hématopoïétiques . . . 18

III. — Intoxication chronique 20

1° Action sur le sang 21

Globules rouges 21

Globules blancs 23

2° Action sur les organes hématopoïétiques. . . 24

CHAPITRE II 27

I. — Interprétation des données expérimentales 27

Mécanisme de la destruction globulaire 29

Mécanisme de la rénovation globulaire 31

II. — Utilisation thérapeutique des données expérimentales. 33

CONCLUSIONS 36

Pages

TECHNIQUE. 38
EXPÉRIENCES 39

I. — Injection d'une dose mortelle 39
II. — Injection unique d'une dose non mortelle 48
III. — Injections répétées 63

VU :
Le Président de la thèse,
ROGER.

VU :
Le Doyen,
LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE G. JACQUES, PARIS.